

Levosimendan ve dobutamin tedavilerinin akut dekompanse kalp yetersizlikli hastalarda QT dispersiyonu üzerine etkisi: Prospektif bir çalışma

The effect of levosimendan and dobutamine treatment on QT dispersion in patients with decompensated heart failure: a prospective study

Fatma Paksoy, Turgay Ulaş¹, İrfan Tursun², Mehmet Sinan Dağ³, Erkan Öztekin⁴, Fatih Borlu*

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Iğdır Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Iğdır

³Çınar Entegre Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır

⁴Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ve *İç Hastalıkları Anabilim Dalları, İstanbul-Türkiye

ÖZET

Amaç: Biz bu çalışmada, akut dekompanse kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda levosimendan ve dobutamin infüzyonunun QT dispersiyonu üzerine olan etkisini araştırdık.

Yöntemler: Bu prospektif kohort çalışmasında, akut dekompanse kalp yetersizliği tanısıyla yatırılan, New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflamasına göre sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 38 hastadan, 25 hastaya (11'i erkek, 14'ü kadın, ortalama yaş: 70.5±11.13 yıl) levosimendan infüzyonu ve 13 hastaya (5'i erkek, 8'i kadın, ortalama yaş: 71.08±6.86 yıl) dobutamin infüzyonu verildi. İntravenöz levosimendan ilk 10 dakika 12 µg/kg/dk ile yükleme, sonraki 50 dakikada 0.1 µg/kg/dk, takiben 23 saatte ise 0.2 µg/kg/dk ile idame tedavisi şeklinde verildi. İntravenöz dobutamin ise 24 saat boyunca 10 mg/kg/dk dozunda verildi. İnfüzyon öncesi ve sonrasında hastaların transtorasik ekokardiyografileri yapıldı ve elektrokardiyografileri çekildi. QT dispersiyonu, maksimum QT ve minimum QT süresi arasındaki fark olarak tanımlandı ve bulunan değer kalp hızına göre düzeltildi. Verilerin analizinde Ki-kare Testi, Wilcoxon Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Bulgular: Hem levosimendan hem de dobutamin alan hasta grubunda, tedavi öncesi ve sonrasında kalp hızına göre düzeltilmiş minimum QT değerleri, maksimum QT değerleri ve QT dispersiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (levosimendan grubunda sırası ile tedavi öncesi ve 24. saat değerleri 0.43±0.04 sn, 0.44±0.04 sn; 0.49±0.05 sn, 0.50±0.05 sn; 0.06±0.03 sn, 0.06±0.03 sn; dobutamin grubunda ise 0.39±0.05 sn, 0.41±0.05 sn; 0.45±0.05 sn, 0.48±0.05 sn; 0.06±0.04 sn, 0.06±0.04 sn) (p>0.05). Her iki tedavi grubunda takip süresince ilaçlara bağlı yan etki görülmedi.

Sonuç: Tedavi dozlarında levosimendan infüzyonunun, dobutamin infüzyonu ile karşılaştırıldığında, akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarında aritmi gelişme olasılığının bir göstergesi olabilen QT parametreleri üzerine anlamlı bir etkisi görülmedi.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 16-22*)

Anahtar kelimeler: Aritmiler, kalp yetersizliği, levosimendan, dobutamin, QT dispersiyonu

ABSTRACT

Objective: We investigated the effect of intravenous levosimendan on QT dispersion compared with intravenous dobutamine in patients with acute decompensated heart failure.

Methods: This prospective cohort study included 38 patients who were admitted with acute decompensated heart failure (New York Heart Association functional class III-IV). Twenty-five patients (11 men, 14 women; mean age 70.5±11.13 years) were treated with levosimendan infusion and 13 patients (5 men, 8 women; mean age 71.08±6.86 years) were treated with dobutamine infusion. Intravenous levosimendan was administered with an initial bolus dose of 12 µg/kg for 10 min, followed by a continuous infusion of 0.1 µg/kg/min for 1 hour and 0.1 µg/kg/min 23 hours. Intravenous dobutamine was administered with a continuous dose of 10 µg/kg /min for 24 hours. Transthoracic echocardiography was performed and electrocardiograms were obtained before and after drug infusions. QTc dispersion was defined as the difference between the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Turgay Ulaş, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa-Türkiye

Tel: +90 414 312 84 56 Faks: +90 414 312 81 44 E-posta: turgayulas@yahoo.com

Bu çalışma 2008 yılı 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi'nde 3'nolu sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Kabul Tarihi/Accepted Date: 15.09.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 04.01.2012

©Telif Hakkı 2012 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2012.004

maximum and the minimum QT intervals and the value was corrected for heart rate. Chi-square test, Wilcoxon test and Mann-Whitney U tests were used for data analysis.

Results: No significant differences were found before and after treatment of both levosimendan and dobutamine with respect to minimum QT intervals, maximum QT and QT dispersions. (Pretreatment and 24th hour values of levosimendan group were; 0.43 ± 0.04 s, 0.44 ± 0.04 s; 0.49 ± 0.05 s, 0.50 ± 0.05 s; 0.06 ± 0.03 s, 0.06 ± 0.03 s; in dobutamine group values are - 0.39 ± 0.05 s, 0.41 ± 0.05 s; 0.45 ± 0.05 s, 0.48 ± 0.05 s; 0.06 ± 0.04 s, 0.06 ± 0.04 s, respectively) ($p>0.05$). No side effects related to drugs were seen during follow-up in all two treatment groups.

Conclusion: Our results suggest that, therapeutic doses of levosimendan infusion do not have a significant effect on QT parameters - the predictors of arrhythmias-, in patients with decompensated heart failure when compared with dobutamine infusion.
(*Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 16-22*)

Key words: Arrhythmias, heart failure, levosimendan, dobutamine, QT dispersion

Giriş

Kalp yetersizliği, sistolik ventrikül disfonksiyonu, ventrikül hipertrofisi ve/veya dilatasyonu ile kardiyak yeniden şekillenmenin eşlik ettiği, miyokardın kontraktıl gücünün azalması ile karakterize ve önümüzdeki yıllarda sıklığının daha da artması beklenen, ölümcül bir kardiyovasküler sendromdur. Ventriküler disfonksiyon ilerlerken, birçok nöroendokrin sistem uyarılır. Bu durum kalp debisinin regülasyonunda önemlidir, ancak kalbe direkt olarak toksik etki gösterir ve bu yolla ilerleyici kardiyomegaliye, sodyum retansiyonuna neden olur (1, 2).

Levosimendan fizyolojik duruma benzer şekilde; hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa neden olmadan sistol esnasında aktin ile miyozin arasındaki çapraz bağın stabilizasyonunu sağlayarak çapraz bağlanmanın süresini uzatır. Böylece sistol esnasında kalp kasılma gücünü artırır. Rutinde sık kullanılan diğer inotropik ajanlardan farklı olarak kalbin oksijen tüketimini, hücre içi kalsiyum düzeyini, apoptozisi ve aritmi riskini arttırmadan miyokardın kasılma gücünü artırır (3-5).

Son yapılan geniş çaplı araştırmalarda, inotropoların çoğunun uygulanmasının ardından gerek atriyal, gerekse ventriküler aritmilerin görülme sıklığında artış bildirilmiştir. QT dispersiyonu da, ventrikül aritmilerinin gelişimi açısından önemli bir belirteç olarak düşünülmektedir (6-11). Dobutaminin hem miyokard enfarktüsü hem de canlı miyokard olan hastalarda QT dispersiyonunu arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12-16). Levosimendan ise akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarında QT dispersiyonuna etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (16, 17). Fakat her ikisinin de birlikte kalp yetersizliği hastalarında QT dispersiyonu üzerine etkileri hakkında literatürde çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada; akut dekompanse kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda, kalsiyum duyarlılaştırıcı bir ajan olan levosimendan ve bir beta agonist olan dobutamin uygulamasının, elektrokardiyografik (EKG) olarak ölçülen ventriküler aritmilerinin göstergesi olan QT dispersiyonuna etkisini birlikte araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışma dizaynı

Prospektif kohort çalışma olarak dizayn edildi.

Çalışma popülasyonu

Akut dekompanse kalp yetersizliği nedeni ile Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil polikliniğine başvuran, tıbbi tedavisi

ve takibi koroner yoğun bakım ünitesinde yapılan 16'sı erkek ve 22'si kadın olmak üzere 38 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden lokal etik kurul kararı alındı.

1. NYHA evre III ve IV kriterlerine uyan, klinik bulgularla sol kalp yetersizliği olan hastalar,

2. Başvuru öncesinde standart kalp yetersizliği tedavi ajanlarından bir veya birkaçını alan (diüretik, dijital, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, spironolakton) ya da hiç almamış olan tüm hastalar,

3. Serviste başka bir nedenle yatarken, kardiyak stabilitesi bozulup NYHA evre III ve IV sol kalp yetersizliğine giren, dışlama kriterleri bulunmayan hastalar çalışmaya alındı.

1. QT süresini uzatan ilaç kullanımı olanlar, 2. Başvuru ya da infüzyon sırasında akut koroner sendrom gelişenler veya öncesinde akut koroner sendrom geçirmiş hastalar, 3. Perikardda konstriksiyon ya da tamponat olanlar restriktif ya da hipertrofik tipte primer kardiyomiyopati saptananlar, 4. Başvurudan önce aritmisi olanlar ya da anti-aritmik ajan ile beta-bloker kullanan hastalar, 5. Aritmi oluşturabilecek düzeyde elektrolit imbalansı olanlar, 6. Kalp kapak hastalığı olanlar, 7. Hipotiroidi ve hipertiroidi tanısı olanlar, 8. Diyabetik hastalar, 9. Astım hastalığı nedeniyle beta-agonist ajan kullananlar, 10. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle kronik hipoksemide bulunanlar, 11. Kronik kor pulmonale tanısı olanlar, 12. Septisemide olanlar, 13. Karaciğer yetersizliği veya böbrek yetersizliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma protokolü

Hastalar iki gruba ayrıldı. Dışlama kriterlerine sahip olmayan yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikte 38 hasta ardışık olarak çalışmaya alındı. Birinci gruba levosimendan infüzyonu, ikinci gruba ise dobutamin infüzyonu hekim kararına göre verildi.

Levosimendan grubu

On biri erkek ve 14'ü kadın olmak üzere 25 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalara standart akut kalp yetersizliği tedavisinin (oksijen, asetilsalisilik asit, furosemid, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, digoksin) yanı sıra 24 saatlik levosimendan infüzyonu uygulandı. 2.5 mg/ml konsantrasyonda levosimendan çözeltisi %5 dekstroz çözeltisi ile karıştırılarak infüzyon sıvısı hazırlandı. İlk 10 dakika 12 µg/kg/dk ile yükleme, sonraki 50 dakikada 0.1 µg/kg/dk, takiben 23 saatte ise 0.2 µg/kg/dk ile idame tedavisi verildi. İnfüzyon süresince hastalar yatak başında monitörize edildi ve kardiyak ritimleri merkezi monitörlerden 24 saat boyunca izlendi.

Dobutamin grubu

Beşi erkek ve 8'i kadın olmak üzere toplam 13 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalara standart akut kalp yetersizliği tedavisinin (oksijen, asetilsalisilik asit, furosemid, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, digoksin) yanı sıra 24 saatlik dobutamin infüzyonu uygulandı. 250 mg/ 20ml konsantre dobutamin çözeltisi, %5 dekstroz çözeltisi ile karıştırılarak infüzyon sıvısı hazırlandı. Hızlı yanıt alınması için 10 µg/kg/dk dozunda başlandı ve 24 saat boyunca hastalarda hemodinamik bozukluk gelişmediğinden, taşikardi oluşturmadığından aynı doz ile devam edildi. İnfüzyon süresince hastalar yatak başında monitörize edildi ve kardiyak ritimleri merkezi monitörlerden 24 saat boyunca izlendi.

Elektrokardiyografik değerlendirme

Levosimendan ve dobutamin infüzyon tedavilerinin başlangıcı (0. saatte) ve infüzyon bitimi sırasında (24. saatte) 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. QT intervali ölçümünde 50 mm/sn hızla ve 10 mm/mv voltajla çekilmiş EKG kaydı kullanıldı. QT intervali; Q dalgasının başlangıcından, "T" dalgasının TP izoelektrik hattına döndüğü yer olarak tanımlanan "T" dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak ölçüldü. Eğer "U" dalgası varsa "T" dalgasının sonu "T" ve "U" dalgası arasındaki en düşük nokta olarak belirlendi. T dalgasının sonunun belirlenemediği ve amplitüdünün düşük olduğu derivasyonlardan ölçüm yapılmadı. En az 6 derivasyonda QT interval ölçümü yapılan EKG'ler değerlendirmeye alınmadı. QT dispersiyonu, 12 kanallı standart EKG'de ölçülen maksimum ve minimum QT intervalleri arasındaki fark olarak tanımlandı. İnfüzyon öncesi ve sonrası EKG'lerdeki QT süreleri Bazett formülü " $QTc = QT / \sqrt{R-R}$ " kullanılarak kalp hızına göre düzeltildi ve QTc olarak ifade edildi. QTc değerinin ≤ 0.44 sn olması normal sınırlarda kabul edildi.

Ekokardiyografik değerlendirme

Levosimendan infüzyon tedavisinin başlangıcı (0. saatte) ve bitiminde (24. saatte), tüm hastalara Amerikan Ekokardiyografi Derneği standartlarına göre, 2,5 MHz prob içeren ViVid 3 Expert (General Electric Medical Systems, USA) cihazı parasternal uzun ve kısa aks, apikal 2, 4, 5 boşluk görüntülerinden elde edildi. Ölçümler için 2.5 MHz prob kullanıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%), "global area length" tekniği ile sol ventrikül diyastol sonu volümünden sol ventrikül sistol sonu volümünün çıkarılması ve bunun sol ventrikül diyastol sonu volümüne bölünmesi Simpson yöntemi ile elde edildi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS istatistik (SPSS for Windows 15.0, Chicago, Ill, USA) programıyla yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma gruplarında parametrelerin dağılımı tek-örneklem Kolmogorov- Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası değerleri Wilcoxon testi, iki grubun tedavi öncesi ve sonrası değerleri ise Mann-Whitney U testi ile

değerlendirildi. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, p değerinin 0.05 (%5)'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Bazal karakteristikler

Hastaların yaş ortalamaları 70.39±9.23 yıl idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 1). Ayrıca hastaların, açlık kan şekeri, serum üre, kreatinin, aspartat aminotrasferaz, alanin aminotransferaz sodyum, potasyum, kalsiyum gibi biyokimyasal parametreleri arasında tedavi başlangıcında ve 24 saat sonrasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2, 3).

Levosimendan grubu

Hastaların yaş ortalamaları 70.5±11.13 yıl idi. Ekokardiyografide; ortalama ejeksiyon fraksiyon değerleri %31.00±7.66 olarak saptandı. Hastaların tedavi öncesi (0. saat) ve tedavi bitiminde (24. saat) çekilen EKG'lerinde hesaplanan minimum QTc değerleri, maksimum QTc değerleri ve QTc dispersiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2, Şekil 1).

Dobutamin grubu

Hastaların yaşları ortalamaları 71.08±6.86 idi. Ekokardiyografide; ortalama ejeksiyon fraksiyon değerleri %38.62±10.34 olarak saptandı. Dobutamin infüzyonu öncesi (0. saat) ve sonrasında (24. saat) çekilen EKG'lerinde hesaplanan minimum QTc değerleri, maksimum QTc değerleri ve QTc dispersiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3, Şekil 2).

Levosimendan grubu ve dobutamin grubu hastalar, tedavi öncesi ve sonrasında, minimum QT süreleri, maksimum QT süre-

Tablo 1. Grupların bazal karakteristikleri

Değişkenler	Levosimendan grubu (n=25)	Dobutamin grubu (n=13)	p*
Yaş, yıl	70.50±11.13 (57-81)	71.08±6.86 (60-83)	AD
Erkek/kadın, n (%)	10/15 (40)	5/8 (38.5)	AD
Hipertansiyon, n (%)	20 (80)	10 (77)	AD
Sigara, paket x yıl	11.0±5.2 (8-13)	13.0±3.2 (11-17)	AD
Aile öyküsü, n (%)	13 (52)	6 (46.2)	AD
NYHA evre 3-4, n (%)	18/7 (72)	9/4 (69.2)	AD
İskemik/noniskemik, n (%)	5/20 (20/80)	3/10 (23/77)	AD
SVEF, %	31.00±7.66 (24-40)	38.62±10.34 (32-45)	<0.001

Veriler ortalama±standart sapma (minimum-maximum) ve oran (yüzde) olarak sunuldu
*Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi
AD - anlamlı değil, NYHA - New York Heart Association, SVEF - sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 2. Levosimendan infüzyonu öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler ve QT süreleri

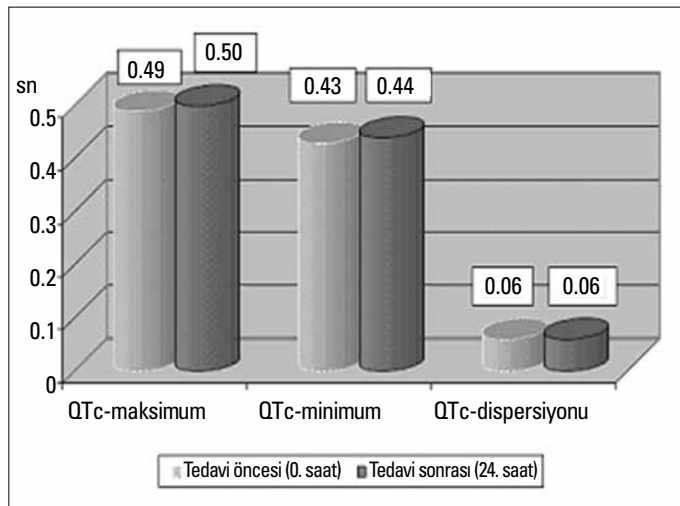
Değişkenler	0. saat	24. saat	p*
Kan şekeri, mg/dl	96.37±24.18 (68-118)	92.15±16.32 (74-112)	AD
Üre, mg/dl	32.65±7.34 (25-38)	26.76±4.43 (22-33)	AD
Kreatinin, mg/dl	0.92±0.25 (0.61-1.12)	0.89±0.34 (0.65-1.08)	AD
AST, U/L	33.83±6.12 (25-37)	31.39±7.55 (24-39)	AD
ALT, U/L	29.67±5.94 (23-33)	32.25±8.45 (21-40)	AD
Sodyum, mmol/l	139.82±2.25 (134-141)	140.15±4.45 (133-144)	AD
Potasyum, mmol/l	4.27±0.35 (3.9-4.6)	4.52±0.58 (3.8-5.0)	AD
Kalsiyum, mg/dl	8.6±0.46 (7.9-9.2)	8.72±0.39 (8.1-9.1)	AD
Minimum QTc intervali, sn	0.43±0.04 (0.37-0.47-0.45)	0.44±0.04 (0.38-0.48-0.46)	AD
Maksimum QTc intervali, sn	0.49±0.05 (0.42-0.54-0.52)	0.50±0.05 (0.43-0.55-0.53)	AD
Ortalama QT dispersiyonu, sn	0.06±0.03 (0.03-0.09-0.08)	0.06±0.03 (0.03-0.09-0.08)	AD

Veriler ortalama±standart sapma (minimum-maximum) olarak sunuldu
*Wilcoxon testi
AD - anlamlı değil, ALT - alanin transaminaz, AST - aspartat transaminaz

Tablo 3. Dobutamin infüzyonu öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler ve QT süreleri

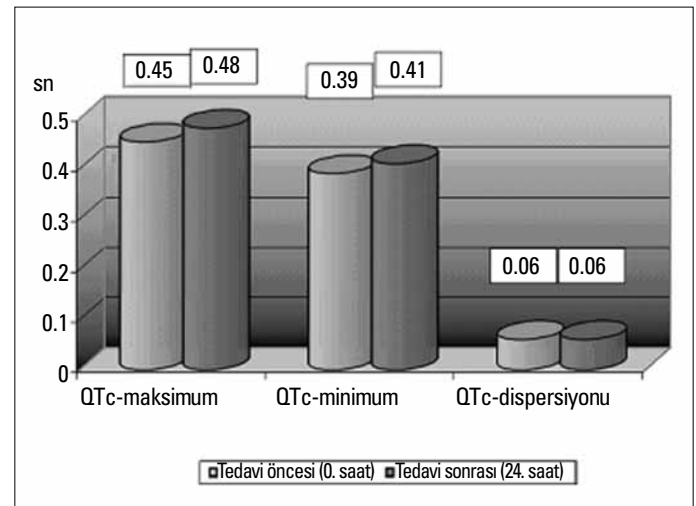
Değişkenler	0. saat	24. saat	p*
Kan şekeri, mg/dl	88.37±19.43 (73-108)	96.24±12.32 (76-114)	AD
Üre, mg/dl	28.72±5.54 (22-37)	31.76±8.67 (26-41)	AD
Kreatinin, mg/dl	0.85±0.26 (0.5-1.1)	0.74±0.14 (0.5-0.9)	AD
AST, U/L	35.62±9.39 (25-41)	31.19±8.47 (24-37)	AD
ALT, U/L	30.78±5.56 (24-39)	34.92±7.87 (26-40)	AD
Sodyum, mmol/l	141.27±5.16 (136-145)	139.34±3.46 (134-143)	AD
Potasyum, mmol/l	4.73±0.27 (4.2-5.1)	4.56±0.51 (4.1-4.9)	AD
Kalsiyum, mg/dl	9.1±0.49 (8.4-9.5)	8.81±0.61 (8.2-9.3)	AD
Minimum QTc intervali, sn	0.39±0.05 (0.35-0.45-0.35)	0.41±0.05 (0.37-0.47-0.37)	AD
Maksimum QTc intervali, sn	0.45±0.05 (0.39-0.49-0.48)	0.48±0.05 (0.41-0.53-0.51)	AD
Ortalama QT dispersiyonu, sn	0.06±0.04 (0.02-0.10-0.06)	0.06±0.04 (0.02-0.10-0.06)	AD

Veriler ortalama±standart sapma (minimum-maximum) olarak sunuldu
*Wilcoxon testi
AD - anlamlı değil, ALT - alanin transaminaz, AST - aspartat transaminaz



Şekil 1. Levosimendan infüzyonu öncesi (0. saat) ve sonrası (24. saat) QT değerlerinin karşılaştırılması (p>0.05)

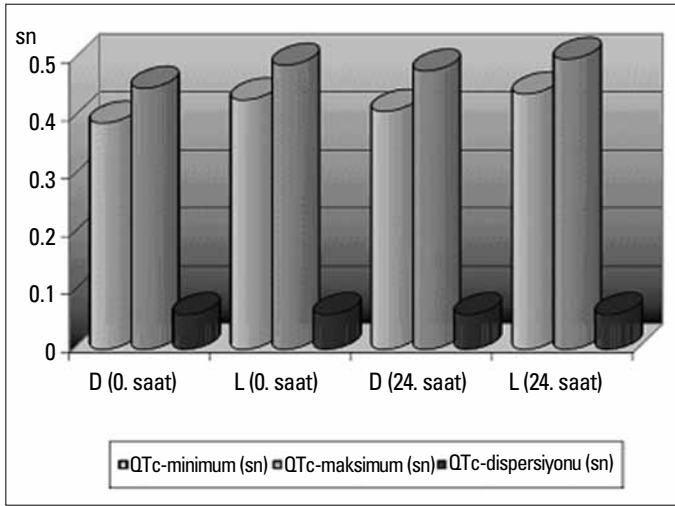
leri ve QT dispersiyonları açısından karşılaştırıldı. Her iki grup arasında tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Şekil 3). Tedavi sırasında her iki ilaç kullanımına bağlı yan etki görülmedi. Ayrıca her iki grupta infüzyon süresince atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gözlemlenmedi.



Şekil 2. Dobutamin infüzyonu öncesi (0. saat) ve sonrası (24. saat) QT değerlerinin karşılaştırılması (p>0.05)

Tartışma

Bu çalışma, levosimendan ve dobutamin infüzyonunun akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarında aritmi gelişme olasılığının bir göstergesi olabilen QT parametreleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.



Şekil 3. Dobutamin ve levosimendan infüzyon tedavilerinin QT sürelerine etkisi ($p>0.05$) (D-dobutamin, L-levosimendan)

Akut dekompanse kalp yetersizliğinde beta-adrenerjik agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleri gibi pozitif inotropik ajanlar kısa dönemde önemli hemodinamik yararlar sağlamasına rağmen, uzun dönemde sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, cAMP ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaksızın kalbin kontraksiyonunu artıran, yeni ve farklı bir inotrop grubu olarak sunulmuştur. Bunlar arasında levosimendan inotropik ve vazodilatör etkileri olan güçlü bir ilaçtır (17-19).

İlk çalışmalar levosimendanın hem kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunda hem de miyokart enfarktüsü sonrası gelişen akut kalp yetersizliğinde semptomları iyileştirdiğini, mortaliteyi azalttığını ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Yakın zamanda sonuçları açıklanan daha geniş çaplı çalışmalarda, levosimendan ile semptomları iyileştirmede plasebodan daha iyi, mortalite açısından ise hem plasebo hem de dobutamine benzer sonuçlara ulaşılmış; ancak, levosimendana bağlı taşikardi, atriyal fibrilasyon ve nadiren ventrikül aritmileri sıklığında artış bildirilmiştir (20, 21).

Dobutamin, dekompanse kalp yetersizlikli hastalarda miyokardın kasılma gücünü geçici olarak arttırmada sıklıkla kullanılan sentetik bir katekolamindir. Düşük dozlarda ($\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$) net etki aortik impedansın azalması ve ventrikülo-vasküler eşleşmenin iyileşmesi şeklindedir. Daha yüksek dozlarda ise dobutaminin $\alpha 1$ adrenerjik agonist etki göstermeye başlar ve başlangıçta gerçekleşen vazodilatasyonun sürekli olmasını engeller. Bu parsiyel agonist etkinin sonucu ön yük ve ard yükte kayda değer değişimin olmaması ve $10 \mu\text{g}$ altındaki dozların belirgin taşikardiye yol açmamasıdır (22-24).

Levosimendanın aritmojenik etkilerini değerlendiren plasebo kontrollü çalışmalar bulunmasına karşın, levosimendan ile dobutamin aritmojeniteleri açısından karşılaştıran veriler genellikle levosimendanın mortalite ve klinik etkinliğine ilişkin yapılan çalışmalar sırasında gözlenen aritmilerin analizlerine dayanmaktadır (25-31). LIDO ve SURVIVE çalışmasında aritmi değerlendirmeleri için Holter kaydı kullanılmamış, Tek ve ark.'nın (25) yaptıkları çalışmada ise bu aritmileri değerlendirmek için Holter

kaydı kullanılmış. Deneysel ve klinik çalışmalar, ventrikül aritmilerinin gelişiminde homojen olmayan miyokardiyal repolarizasyonun önemli bir rol oynadığını göstermiştir ve QT dispersiyonunun da, ventrikül aritmilerinin gelişimi açısından önemli bir belirteç olarak düşünülmektedir (28, 29). Biz de çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak bu ajanların, ventrikül aritmilerinin gelişimi açısından önemli bir belirteç olan QT dispersiyonu üzerine etkilerini birlikte araştırdık.

Levosimendan ile yapılan birçok klinik çalışmada, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi ve proarritmi riski açısından levosimendanın standart tedaviden farksız olduğu gözlenmiştir (26-31). Fakat daha sonra yapılan REVIVE II çalışmasında; akut dekompanse kalp yetersizlikli 600 hasta çalışmaya alınmış, standart tedaviye ek olarak levosimendan alan grup, standart tedaviyle birlikte plasebo alan grupla klinik bulgular ve semptomlar açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadaki en sık görülen istenmeyen yan etkiler, levosimendan ve plasebo gruplarında sırasıyla hipotansiyon (%50 ve %36), ventrikül taşikardisi (%25 ve %17) ve atriyal fibrilasyon (%8.4 ve %2) gözlenmiş ve plaseboya oranla fazla olduğu görülmüştür (32).

Levosimendan ve dobutaminin, birincil sonlanım noktası olarak aritmojenik etkileri açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamasına karşın, her iki inotropik ajanı hemodinamik ve klinik etkinliği açısından karşılaştıran LIDO çalışmasında atriyal fibrilasyon, ventriküler erken vuru, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gelişimi açısından levosimendan ve dobutamin arasında fark görülmemiştir (33). Levosimendan ile dobutaminin karşılaştırıldığı en geniş mortalite çalışması olan SURVIVE çalışmasında; 1327 hasta çalışmaya alınmış ve 180 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite açısından levosimendan grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın mortalite daha düşük bulunmuş. Aynı çalışmanın istenmeyen etkilere ait verileri incelendiğinde, atriyal fibrilasyon ve ventriküler erken vuru görülme oranlarının, sınırdan anlamlılık taşısaya da, levosimendan grubunda dobutamine göre daha yüksek olduğu (atriyal fibrilasyon için sırasıyla %9.1 ve %6.1, $p<0.05$; ventriküler erken vuru için %6.1 ve %3.6, $p<0.05$), ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gelişimi açısından ise iki inotropik rejim arasında fark olmadığı görülmektedir (34).

Tek ve ark. (25) akut dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle inotropik destek ihtiyacı olan 50 hasta çalışmaya almışlar. Hastaların yarısına dobutamin ve diğer yarısına levosimendan infüzyonları uygulanmış. Bu hastalardan tedavi öncesinde ve infüzyon sırasında 24 saatlik Holter kayıtları alınmış ve kalp hızı, ventrikül erken vurusu, ardışık-ikili ventrikül erken vurusu, supraventriküler erken vuru, paroksizmal atriyal fibrilasyon ve süreksiz ventrikül taşikardisi atak sayıları değerlendirilmiş. Levosimendan ve dobutamin infüzyonlarının benzer aritmi potansiyeline sahip olduğunu göstermişler. Bizim çalışmamızda da, levosimendan ve dobutamin infüzyonunun atriyal ya da ventriküler aritmi gelişme olasılığının bir göstergesi olabilen QT parametreleri üzerine anlamlı bir etkisini görmedik ve hastalarda klinik açıdan anlamlı bir aritmi gözlenmedi.

Genel olarak, sol ventrikül fonksiyonu normal ya da normale yakın olan hastaların prognozu, tedavinin şekli ne olursa olsun (tıbbi veya revaskülarizasyon) çok iyidir. Buna karşılık, sol ventrikül disfonksiyonu orta ya da ağır derecede olan hastalar tıbbi tedavi altındayken artmış QT süresi ve QT dispersiyonundan dolayı kardiyak aritmiler ve ani ölüm açısından yüksek riskli grupta yer alırlar (35, 36). Bizim çalışmamızda levosimendan grubundaki olguların ejeksiyon fraksiyonları dobutamin grubuna göre daha düşük olup, tedavi sonrasında her iki grupta maksimum-minimum QT süreleri ve QT dispersiyonları açısından anlamlı fark bulunmaması levosimendan tedavisinin dobutamine göre daha etkin olduğunu gösterebilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda en önemli kısıtlayıcı etken hasta sayısının az olmasıdır ve çalışma sonucunda negatif sonuç elde edilmesi hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Çalışma için diğer majör kısıtlılık çalışma planlanması aşamasında örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmamış olması ve hastaların gruplara eşit olarak randomize edilememiş olmasıdır. İlaç infüzyon süresince devamlı EKG kaydının (Holter gibi) alınmamış olması asemptomatik aritmilerin gözden kaçmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, ventriküler recovery zamanına ilişkin dispersiyonu değerlendirmede QTd ile birlikte Tpe intervalı, T dalga morfolojisi ve vurudan vuruya QT interval değişikliklerinin bakılması bulguların değerini ve yazıya katkısını arttırabilir.

Sonuç

Akut dekompanse kalp yetersizliğinde, 24 saatlik levosimendan ve dobutamin infüzyonlarının, ventrikül aritmilerinin artış göstergesi olabilen QT parametrelerinde değişikliğe yol açmadığını gözlemledik. Yine de bu konu ile ilgili hasta sayısının daha fazla olduğu, özellikle randomize prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çıkar çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. Clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. Arch Intern Med 1996; 156: 146-57. [CrosRef]
2. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1565-74. [CrosRef]
3. Katz AM. Proliferative signaling and disease progression in heart failure. Circ J 2002; 66: 225-31. [CrosRef]
4. Lehmann A, Boldt J, Kirchner J. The role of Ca⁺⁺-sensitizers for the treatment of heart failure. Curr Opin Crit Care 2003; 9: 337-44. [CrosRef]
5. Adamopoulos S, Parissis JT, Ilidromitis EK, Paraskevidis I, Tsiapras D, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. Am J Cardiol 2006; 98: 102-6. [CrosRef]
6. Göktekin Ö, Ritsushi K, Matsumoto K, Hiroshi M. The relationship between QT dispersion and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Anadolu Kardiyol Derg 2002; 2: 226-30.
7. Doğru MT, Güneri M, Tireli E, Şahin O, Çelik T, İyisoy A. QT interval and dispersion differences between normal and prehypertensive patients: effects of autonomic and left ventricular functional and structural changes. Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 15-22.
8. Gür M, Yılmaz R, Demirbağ R, Yıldız A, Akyol S, Polat M, et al. Relationship between the elastic properties of aorta and QT dispersion in newly diagnosed arterial adult hypertensives. Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 275-80.
9. Polat TB, Saz EU, Nursoy MA. Effects of salbutamol given by metered-dose inhaler on dispersion of ventricular repolarization. Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 232-6.
10. Hancı V, Ayoğlu H, Yurtlu S, Yıldırım N, Okyay D, Erdoğan G, et al. Effects of acute carbon monoxide poisoning on the P-wave and QT interval dispersions. Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 48-52.
11. Yelken B, Tanrıverdi B, Çetinbaş F, Memiş D, Süt N. The assessment of QT intervals in acute carbon monoxide poisoning. Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 397-400.
12. Takase B, Masaki N, Hattori H, Ishihara M, Kurita A. Usefulness of automatic QT dispersion measurement for detecting exercise-induced myocardial ischemia. Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 189-95.
13. Lancellotti P, Bilge AR, Mipinda JB, Piérard LA. Significance of dobutamine-induced changes in QT dispersion early after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2001; 88: 939-43. [CrosRef]
14. Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Karatasakis G, Manolis AS, Marinou M, Economou A, et al. Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction. A dobutamine stress echocardiography study. Eur Heart J 2000; 21: 446-56. [CrosRef]
15. Papadopoulos CE, Zaglavara T, Karvounis HI, Haaverstad R, Parharidis GE, Louridas GE, et al. QT dispersion is determined by the relative extent of normal, hibernating, and scarred myocardium in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. A dobutamine stress echocardiography study before and after surgical revascularization. J Electrocardiol 2006; 39: 103-9. [CrosRef]
16. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2006; 98: 1641-5. [CrosRef]
17. Yontar OC, Yılmaz MB, Yalta K, Tandoğan I. Efficacy of levosimendan in patients with chronic heart failure: Does rhythm matter? Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 310-6. [CrosRef]
18. Fotbolcu H, Duman D. A promising new inotrope: levosimendan. Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 176-82. [CrosRef]
19. Işık S, Çetin M, Çiçekçioğlu H, Uçar O, Çetin ZG, Özüğuz U, et al. Value of IGF-1 levels in the evaluation of response to treatment with levosimendan in patients with severe heart failure. Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 523-9.
20. Kaşıkçioğlu HA, Tartan Z, Uyarel H, Ünal Ş, Akyol A, Ökmen E, et al. The effect of levosimendan infusion on QT dispersion in patients with ischemic cardiomyopathy and acute decompensated heart failure. Türk Kardiyol Dern Arş 2006;34: 84-8.
21. Aras D, Topaloğlu S, Korkmaz Ş. A new inotropic agent in the treatment of decompensated heart failure: Levosimendan. Türk Kardiyol Dern Arş 2007;35: 48-56.

22. Maccarrone C, Malta E, Raper C. Beta-adrenoceptor selectivity of dobutamine: in vivo and in vitro studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 132-41.
23. Leier CV. Current status of non-digitalis positive inotropic drugs. *Am J Cardiol* 1992; 69: 120-9. [CrosRef]
24. Binkley PF, Van Fossen DB, Nunziata E, Unverferth DV, Leier CV. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1127-35. [CrosRef]
25. Tek M, Çavuşoğlu Y, Demirüstü C, Birdane A, Ünalır A, Görenek B, et al. Levosimendan and dobutamine have a similar profile for potential risk for cardiac arrhythmias during 24-hour infusion in patients with acute decompensated heart failure. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010; 38: 334-40.
26. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-27. [CrosRef]
27. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81-6. [CrosRef]
28. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983; 67: 1356-67. [CrosRef]
29. Vassallo JA, Cassidy DM, Kindwall KE, Marchlinski FE, Josephson ME. Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation* 1988; 78: 1365-72. [CrosRef]
30. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 746-52. [CrosRef]
31. Kléber AG, Janse MJ, van Capelle FJ, Durrer D. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ Res* 1978; 42: 603-13.
32. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions; November 13-16, 2005; Dallas: Late Breaking Clinical Trials II; 2005.
33. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202. [CrosRef]
34. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91. [CrosRef]
35. Güllülü S. Echocardiography for diagnosis and viability assessment in case of poor ventricle. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8 (Suppl 2): 45-53.
36. Alonso JL, Martínez P, Vallverdú M, Cygankiewicz I, Pitzalis MV, Bayés Genís A, et al. Dynamics of ventricular repolarization in patients with dilated cardiomyopathy versus healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 121-8. [CrosRef]



Prof. Dr. Siber Göksel