

Dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir inotropik ajan: Levosimendan

A new inotropic agent in the treatment of decompensated heart failure: levosimendan

Dr. Dursun Aras, Dr. Serkan Topaloğlu, Dr. Şule Korkmaz

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

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 artırmaksızın kalbin kontraksiyonunu artıran, yeni ve farklı bir inotrop grubu olarak sunulmuştur. Bunlar arasında levosimendan inotropik ve vazodilatör etkileri olan en güçlü ilaçtır. İlk çalışmalar levosimendanın hem kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunda hem de miyokard infarktüsü 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 aritmi sıklığında artış bildirilmiştir. Bu sonuçlar levosimendan ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Kalsiyum/metabolizma; kardiyotonik ajanlar;konjestif kalp yetersizliği.

Positive inotropic agents such as beta-adrenergic agonists or phosphodiesterase III inhibitors provide significant hemodynamic benefits in the short-term treatment of decompensated heart failure, but they have unfavorable effects on survival in the long-term. Calcium sensitizer agents represent a new and different class of inotropic agents that increase cardiac contractility without increasing cAMP and intracellular calcium concentrations. Among them, levosimendan is the most potent drug with inotropic and vasodilatory effects. Preliminary studies showed that levosimendan was associated with symptomatic improvement, decreased mortality, and better tolerance in the treatment of both acute decompensation of chronic heart failure and acute heart failure following myocardial infarction. However, the results of larger studies recently published show that levosimendan is superior to placebo only in symptomatic improvement and is not favored over placebo or dobutamine with regard to its effect on mortality. Moreover, an increased incidence of arrhythmias have been reported. These data suggest that further studies are needed regarding the use of levosimendan.

Key words: Calcium/metabolism; cardiotonic agents; heart failure, congestive.

Kalp yetersizliğinin (KY) toplumdaki sıklığı Avrupa ve Kuzey Amerika'yı da içeren birçok ülkede yaklaşık %2'dir ve bu oran ileri yaşlarda daha da artmaktadır. Bir yılda yeni tanı konan kişi sayısı bir milyon kişide 3-5 bin arasında değişmektedir ve bütün tıbbi başvuruların %20'sini KY oluşturmaktadır.^[1]

Kalp yetersizliğinin ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalmasına, tekrar hastaneye yatışların artmasına, morbidite ve mortalitenin yükselmesine yol açmaktadır. Hastaların %40'ı bir yıl içinde akut dekompan-

sasyona bağlı olarak hastaneye yatmaktadır. Tedavideki gelişmelere rağmen beş yıllık mortalite %60'a yakındır ve bu oran çoğu malignitenin mortalitesinden daha yüksektir.^[2]

Kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunda diüretik, nitrat ve pozitif inotropik ajanlar içeren yoğun intravenöz tedavi uygulanır. Bugüne kadar sıklıkla kullanılan ve semptomları ve morbiditeyi azaltan inotropik ajanların (beta-agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleri -PDE III) başta mortaliteyi artırmak olmak

Geliş tarihi: 25.12.2005 *Kabul tarihi:* 06.06.2006

Yazışma adresi: Dr. Dursun Aras, Ballıbaşa Sok., 52/3, 06700 Küçükesat, Ankara.
Tel: 0312 - 306 11 33 Faks: 0312 - 417 53 15 e-posta: drdaras@gmail.com

üzere önemli dezavantajları vardır.^[3-5] Son zamanlarda, kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar olarak bilinen ve tolere edilebilirliği ve etkinliği klasik inotropik ajanlara eşit ya da daha üstün olduğu ileri sürülen yeni bir grup inotrop kullanıma girmiştir. Bu derlemede, klasik inotropik ajanların ve kalsiyum duyarlılaştırıcı bir ajan olan levosimendanın akut KY'de kullanımına ait bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Klasik inotropik ajanlar

Akut dekompanse KY'de kullanılan klasik inotrop beta-agonistler (dobutamin, dopamin) ve PDE III inhibitörleridir (amrinon, milrinon). Bu ilaçlar atım volümünü artırarak kardiyak debiyi iyileştirirler. Bu etkilerini kardiyak miyositlerdeki cAMP düzeyini artırarak sağlarlar. Bu artış hücre içi iyonize Ca⁺ düzeyini artırır; böylece, daha fazla troponin-C iyonize Ca⁺ ile bağlanır ve sonuçta troponin-tropomiyozin kompleksinde yapısal değişiklikler meydana gelir. Aktin ve miyozin arasındaki bağlantı kolaylaşır ve kontraktilite artar. Ancak, kontraktilitedeki bu artış daha fazla enerji ve oksijen tüketimi demektir.^[6,7] Ayrıca, artmış hücre içi kalsiyum kardiyotoksik ve aritmojenik etki gösterir.^[8]

Kısa dönemde hemodinamik ve semptomatik yarar sağlamalarına karşın, uzun dönemde mortaliteyi artırmaları bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır. Yirmi bir randomize çalışmanın meta-analizinde hem beta-agonistlerin hem de PDE III inhibitörlerinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.^[9] PROMISE çalışmasında (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) milrinon plaseboya göre bütün nedenlere bağlı mortaliteyi %28, kardiyovasküler mortaliteyi %34, ani ölüm riskini %69 oranında artırmıştır.^[3] Oral PDE III inhibitörleri (enoksimon ve vesnarinon) ile ilgili çalışmalar da mortalitede artış ile sonuçlanmıştır.^[5,10]

Klasik inotropik ajanların en önemli dezavantajlarından biri de proaritmik etkileridir. Yakın zamanda, Burger ve ark.^[11] dobutamin verilen dekompanse KY'li hastalarda ciddi ventriküler aritmilerin belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir. OPTIME-CHF çalışmasında (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), milrinon ile tedavi edilen iskemik olmayan hastalarda iskemik hastalara göre sürekli ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[12] Ayrıca, özellikle adrenerjik agonistler olmak üzere pozitif inotropik ajanlar, miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak miyokard iskemisine veya malign aritmilere zemin hazırlayabilmektedir. Beta-agonistlerle adrenerjik reseptörlerin uzun süre uyarıl-

ması sonucunda gelişen beta-reseptör down-regülasyonu da bu ilaçların başka bir dezavantajını oluşturmaktadır.^[13]

Levosimendan

Akut dekompanse KY tedavisinde yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, levosimendan, pimobendan, MCI-154, EMD-53998 ve EMD-57033'ten oluşur. Bunlardan son üçü halen deneysel aşamada olan ilaçlardır.^[14,15] Günümüzde klinik kullanımını en yaygın olan ilaç levosimendandır. Pimobendanın klinik kullanımına yalnızca Japonya'da izin verilmiştir.

Etki mekanizması. Levosimendanın miyokardiyal kontraktiliteyi artırmadaki asıl etki mekanizması sitoplazmik kalsiyuma kardiyak troponin-C'nin duyarlılığını artırmasına dayanır.^[16-19] Bu etkileşim tropomiyozinde kalsiyumun tetiklediği yapısal değişiklikleri stabilize ederek aktin-miyozin çapraz köprülerini güçlendirir. Bu inotropik etki sırasında hücre içi kalsiyum düzeyinin artmaması en önemli özelliktir; bu sayede adrenerjik inotropik ajanların neden olduğu hücre içi kalsiyum artışına bağlı kardiyak miyosit disfonksiyonu ve aritmi gibi önemli yan etkiler önlenmiş olur. Levosimendan ile olan duyarlılaşma kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır ve bu nedenle kontraktil elemanlar sistolde inotropik etki sağlarken, diastolde kalsiyum konsantrasyonu az olacağı için diastolik gevşeme bozulmaz.^[17,18] Oysa, pimobendan ve diğer ilaçlarla sağlanan troponin-C'nin kalsiyuma duyarlılaşması hem sistolde hem de diastolde olmaktadır; bu nedenle, bir yandan kontraktilite artarken diğer yandan diastolik gevşeme bozulabilmektedir.^[16]

Levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriolar ve venöz dilatasyona neden olur.^[20,21] Bu etki mekanizması koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur. Ayrıca, levosimendan PDE III'ü selektif olarak inhibe eder. Diğer kalsiyum duyarlılaştırıcıların PDE inhibisyonu terapötik dozlarda izlenirken, levosimendanın bu etkisi yalnızca terapötik düzeyin üzerindeki dozlarda izlenmiştir.^[22] Levosimendan ile oluşan kontraktil performanstaki iyileşme ve vasodilatasyon, kalbin hem önyükünü hem de ardyükünü azaltır. Bu süreç miyokardın oksijen tüketimini artırmadan meydana gelir. Ayrıca, koroner arterlerde dilatasyon yapıcı etkisi nedeniyle levosimendanın anti-iskemik etkisi söz konusudur.^[23]

Levosimendan ve pimobendanın, dekompanse kronik KY'li hastalarda proaritmik etki veya oksijen ihtiyacında artışa yol açmaksızın, egzersiz kapasite-

sini düzelttiği gösterilmiş olmasına rağmen, bu iki ajanın klinik profili önemli farklılıklar gösterir. PICO çalışmasının (Pimobendan in Congestive Heart Failure) bulguları pimobendanın hemodinamik açıdan yararlı etkilerine rağmen güvenilirliğini şüpheye düşürmüştür.^[24] Bu çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığı aritmik olmayan ölümlerin sıklığında anlamlı artış izlenmiştir. Bu sonuç, pimobendanın terapötik dozlarda PDE III'ü inhibe etmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Farmakokinetik özellikler ve eliminasyon. Levosimendan hızlı ve doğrusal bir dağılım gösterir.^[25] Sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında kararlı duruma 4. saatte ulaşır; ancak, daha hızlı etki istendiğinde yükleme dozu infüzyonu ile plazma doruk konsantrasyonuna 12 dakika sonra ulaşılır. Levosimendan %95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Eliminasyonu konjugasyon ve ekskresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Eliminasyon yarı ömrü bir saattir. Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i önce aktif bir metabolit olan OR-1855'e, daha sonra da daha aktif olan OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896'nın oluşumu yavaştır ve doruk konsantrasyona infüzyonun kesilmesinden 1-2 gün sonra ulaşılır; %40'ı plazma proteinlerine bağlanır ve yarılanma ömrü yaklaşık 80 saattir. Buna paralel olarak, levosimendanın farmakolojik etkileri ilacın kesiminden sonra bir haftaya kadar devam eder.^[25] Levosimendanın metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamıştır; ancak, sitokrom P450'nin rol oynamadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, itrakonazol, warfarin ve etanol gibi ajanlarla önemli bir farmakokinetik etkileşim izlenmemiştir.^[26,27] Yine levosimendanın pozitif inotropik etkisi karvedilol ve felodipin gibi beta-bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinden etkilenmemiştir.^[28]

Klinik çalışmalar

1. Doz saptama çalışması. İskemik kaynaklı KY olan 151 hastada (NYHA sınıf II-IV) levosimendanın terapötik dozunun tanımlamak amacıyla tasarlanan randomize, çokmerkezli bir çalışmada dobutamin, plasebo ve etanol (levosimendan çözücüsü) infüzyonuna kıyasla 24 saatlik levosimendan infüzyonunun etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.^[29] Levosimendan verilen 95 hasta beş doz grubuna ayrılmıştır: 3, 6, 12, 24, 36 µg/kg yükleme dozu ardından 24 saat süreyle sırasıyla 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6 µg/kg/dk idame infüzyonu. Tedaviye olumlu yanıt, kalp debisinde %40 veya daha fazla artış ve pulmoner kapiller kama basıncında %25 veya daha fazla düşüş olarak kabul edilmiştir. Plaseboya %14, dobutamine %70 oranında olumlu yanıt alınırken, levosi-

mendana yanıt doza bağımlı şekilde en düşük dozda %50, en yüksek dozda %86 bulunmuştur. En sık yan etkiler baş ağrısı (%9), hipotansiyon (%5) ve bulantı (%4) olarak saptanmıştır. Sonuçta, uygulanan bütün doz kombinasyonlarında levosimendan olumlu hemodinamik etki göstermiş ve iyi tolere edilmiştir.^[29]

2. Doz titrasyon çalışması. Kalp yetersizliği olan 146 hastada (NYHA sınıf III-IV) yürütülen randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada birincil amaç, 6 saatlik levosimendan infüzyonunun hemodinamik ve semptomatik etkilerini plasebo ile karşılaştırmak, ikincil amaç ise 24 saatlik levosimendan infüzyonunun süregelen etkilerini değerlendirmek olarak belirlenmiştir.^[30] Levosimendan uygulaması üç bölümde incelenmiştir. Birinci bölüm altı saatlik zaman dilimini içerir: 10 dakikada 6 µg/kg yüklemeyi takiben bir saatte 0.1 µg/kg/dk infüzyon sonrasında, eğer iyi tolere edilmişse, her saatin sonunda aynı dozda yüklemeyi takiben 0.2, 0.3 ve 0.4 µg/kg/dk infüzyonlar birer saatlik süreyle uygulanmıştır. İkinci bölümde plasebo verilmemiş ve birinci bölümün sonunda tolere edilen en yüksek dozun yarısı dozda infüzyon 24 saate tamamlanmıştır. Üçüncü bölümde ise, çift kör yöntemle, levosimendan hastalarının yarısı 24 saat daha infüzyon almaya devam etmiştir. Sonuçta, levosimendanın en düşük dozunda bile atım volümünde yaklaşık 12 ml, kardiyak indekste 0.7 l/dk/m²'lik bir artış sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, 6. saatte levosimendan anlamlı derecede daha yüksek oranda olumlu hemodinamik yanıtı neden olmuştur (plasebo ile %17, levosimendan ile %80). Hastalardaki semptomatik iyileşme hemodinamik iyileşmeye paralel bulunmuştur. İnfüzyon kesildikten sonra olumlu hemodinamik yanıtların 24 saat sonra da devam ettiği gösterilmiştir.^[30]

3. LIDO çalışması (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe low Output heart failure). Ejeksiyon fraksiyonu <%35, kardiyak indeksi <2.5 l/dk/m², pulmoner kapiller kama basıncı >15 mmHg olan, dekompanse KY'li 203 hastanın (NYHA sınıf III-IV) alındığı uluslararası, çokmerkezli randomize bir çalışmadır.^[31] Levosimendan (103 hasta) 10 dakikada 24 µg/kg yüklemeyi takiben 0.1 µg/kg/dk infüzyon dozunda uygulanmış ve ikinci saatte hedeflenen hemodinamik yanıt alınamayan hastalarda (69 hasta) infüzyon dozu iki katına çıkarılmıştır. Karşılaştırma grubu olarak 100 hastaya dobutamin (5-10 µg/kg/dk, 24 saat) uygulanmıştır. Birincil sonlanma noktası 24. saatteki hemodinamik yanıt (kalp debisinde >%30 artış ve pulmoner kapiller kama basıncında >%25 azalma), ikincil sonlanma noktaları ise KY belirti ve

semptomlarındaki değişiklikler, tedavinin kesiminden altı saat sonraki hemodinamik etkilerin takibi ve 30 günlük mortalite olarak belirlenmiştir. Sonuçta, 24 saatlik tedavi sonrasında olumlu hemodinamik yanıt alınan hasta sayısı levosimendan grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (%28 ve %15, $p=0.022$). Tedavinin kesilmesinden altı saat sonra da kalp debisi ve pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikler levosimendan lehine anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Semptomatik açıdan levosimendan grubunda daha fazla iyileşme görülmesine karşın, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Dikkat çekici sonuçlardan biri de, dobutaminin olumlu hemodinamik etkilerinin beta-blokerler ile belirgin derecede azalmasına karşın, levosimendan grubunda bu olumsuz etkinin görülmemesidir.^[31]

LIDO çalışmasının en önemli sonucu, levosimendanın mortaliteyi azalttığına gösterilmesidir. Otuz gün sonundaki ölüm oranı, levosimendan grubunda dobutamin grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktür (%7.8 ve %17, $p=0.045$). Geriye dönük analizlerde, levosimendan lehine olan mortalite azalmasının 180 gün sonunda da devam ettiği bildirilmiştir (%26 ve %38, $p=0.029$). Bu sonuçlar, özellikle KY için dobutaminin kullanıldığı en büyük randomize çalışmada alınmış olması nedeniyle çok sayıda eleştiriye neden olmuştur.^[32] Dobutamin ile güçlü adrenerjik uyarılara maruz kalmak, hücre içi kalsiyumda, aritmi sıklığında ve kardiyak miyositlerde programlı hücre ölümünde artışa neden olarak hem kısa hem de uzun dönemde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Ayrıca, daha önceki çalışmalarda bildirilen dobutaminin sağkalım üzerine olumsuz etkileri de göz önüne alınarak, levosimendanın sağkalım üzerine olumlu etkisinin dobutamin ile karşılaştırılmasına veya tedäüfe bağılı olabileceği ileri sürülmüştür.^[32]

4. RUSLAN çalışması (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure due to an Acute Myocardial Infarct). Akut miyokard infarktüsü sonrasındaki beş gün içinde dekompanse KY gelişen 504 hastanın alındığı çokmerkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır.^[33] Levosimendan dört farklı rejimde, altı saatlik infüzyonla uygulanmıştır: 10 dakikada 6, 12 veya 24 µg/kg yüklemeyi takiben 0.2 µg/kg/dk infüzyon veya 24 µg/kg yüklemeyi takiben 0.4 µg/kg/dk infüzyon. Birincil sonlanma noktası önemli hipotansiyon ve iskemi oranları, ikincil sonlanma noktaları ise 14 gün içinde dispne ve bitkinlik semptomlarındaki değişiklikler ve plasebo ile karşılaştırılan ölüm oranı idi. Sonuçta, hipotansiyon ve iskemi, en yüksek

dozda levosimendan alan grupta daha fazla olmasına rağmen, plaseboya göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Levosimendan grubunda dispne anlamlı derecede daha az kötüleşmiş; ancak, bitkinlik durumunda anlamlı fark saptanmamıştır. Yirmi dört saat sonunda, ölüm ve KY'de kötüleşme levosimendan grubunda belirgin olarak daha az (%4 ve %8.8, $p=0.04$); 14. günde bütün nedenlere bağılı ölüm sıklığı daha düşük bulunmuştur (%11.7 ve %19.9, $p=0.03$). Geriye dönük analizlerde, altı ay sonunda ölüm sıklığı levosimendan grubunda plaseboya göre, anlamlı derecede olmasa da, daha düşük izlenmiştir (%22.6 ve %31.4, $p=0.05$).^[33] RUSLAN çalışması, pozitif inotrop tedavisi sonucu akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin artmadığı ilk çalışmadır.

5. CASINO Çalışması (Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan, dekompanse KY'li 299 hastanın alındığı bu çalışmada levosimendan dobutamin ve plasebo ile karşılaştırılmıştır.^[34] Birincil sonlanma noktaları KY'nin kötüleşmesine bağılı ölüm ve tekrar hastaneye yatış olan çalışmaya 600 hastanın alınması planlanmış; ancak, levosimendan kolunda sağkalımda belirgin üstünlük görülmesi üzerine çalışma 299 hasta ile erken sonlandırılmıştır. Altı aylık ölüm oranı, levosimendan grubunda hem dobutamin (%18 ve %42, $p=0.0001$) hem de plaseboya göre (%18 ve %28.3, $p=0.03$) belirgin derecede düşük bulunmuştur.

Yukarıda bildirilen çalışmalar dışında, 2005 yılının Kasım ayında yapılan ACC/AHA toplantısında, levosimendan ile ilgili ileriye dönük iki büyük randomize çalışmanın ilk sonuçları sunulmuştur. Bu çalışmalar ve sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

REVIVE Çalışması (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy). REVIVE çalışması, standart tedaviye eklenen levosimendanın akut dekompanse KY'nin klinik seyri üzerine etkisini standart tedaviyle karşılaştırmalı olarak değerlendiren ilk büyük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmadır.^[35] Pilot çalışma olarak önce 100 hastanın alındığı REVIVE-1 çalışmasından sonra, REVIVE-2 çalışması 600 hasta ile Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve İsrail'de yürütülmüştür. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak, beş günlük sürede levosimendan tedavisinin KY'nin semptomları ve klinik bulguları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Levosimendan infüzyonu 6-12 µg/kg yükleme sonrası, 0.1 µg/kg/dk dozunda uygulanmış ve bir saat sonunda iyi tolere edilmiş ise 0.2 µg/kg/dk doza çıkılarak tedavi 24 saate tamamlanmıştır. Hastalar 6.

saat, 24. saat ve 5. günde genel klinik değerlendirme sonucunda iyileşme olanlar, değişiklik olmayanlar ve kötüleşenler olarak üç gruba ayrılmıştır. Beş gün sonunda, levosimendan grubunda daha fazla iyileşme (%19.4 ve %14.6, p=0.015) ve daha az kötüleşme (%19.4 ve %27.2) izlenmiştir. İkincil sonlanım noktalarından biri olan serum BNP düzeyleri açısından, levosimendan grubunda plaseboya göre 24. saat ve 5. günde anlamlı düşüşler izlenmiştir. Başka bir ikincil sonlanım noktası olan 90 günlük mortalite açısından ise, levosimendan kolunda sayısal olarak daha fazla, ancak anlamlı farklılığa ulaşmayan ölüm görülmüştür (45 ve 35 hasta). Tedaviye bağlı yan etkiler levosimendan kolunda plaseboya göre daha sık izlenmiştir (hipotansiyon, %50 ve %35; ventriküler taşikardi, %25 ve %17; atriyal fibrilasyon, %8 ve %2).^[35]

SURVIVE Çalışması (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support). SURVIVE çalışması, levosimendan ile dobutamin arasında mortaliteyi karşılaştıran, 1327 hastanın katıldığı, geniş çaplı, randomize, çift kör bir çalışmadır.^[36] Standart tedaviye ek olarak levosimendan 12 µg/kg yükleme dozu sonrasında 0.1-0.2 µg/kg/dk dozda 24 saat, dobutamin ise minimum 5 µg/kg/dk infüzyon ile 24 saatten daha uzun süre verilmiştir. Birincil sonlanım noktası olan 180 günlük mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.401). Ancak, levosimendan kolunda, 180. günden geriye doğru, tedavinin uygulandığı 24 saatlik süreye yaklaştıkça mortalitenin daha iyi olduğu dikkat çekmiştir. Dobutamine göre 31. günde %14, 5. günde %28 mortalite azalması, levosimendanın mortalite üzerine en büyük etkisinin ilacın uygulanmasından sonraki ilk günlerde olduğunu düşündürmüştür. İkincil sonlanımlardan biri olan BNP düzeyleri levosimendan kolunda dobutamine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Diğer ikincil sonlanım noktalarından olan 180 günlük sürede hastane dışında yaşam süresi ve 24 saat sonunda dispne durumunda değişiklik yönünden iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Otuz bir gün içinde izlenen kardiyovasküler yan etkilerden hipotansiyon (levosimendan ile %15.5, dobutamin ile %13.9) ve ventriküler taşikardi (levosimendan ile %7.9, dobutamin ile %7.3) iki grupta benzer bulunurken, levosimendan kolunda atriyal fibrilasyon (%9.1 ve %6.1) ve kalp yetersizliğinde kötüleşme (%17 ve %12.3) daha sık izlenmiştir.^[36]

Yakın zamanda, kliniğimizde levosimendan tedavisi uyguladığımız 49 hastada, bu tedavinin semptomlar ve hastane içi klinik seyir üzerine etkisini inceleyen deneyimlerimizi bildirdik.^[37] Hastalara 12-24 µg/kg/10

dakika yükleme dozunu takiben 0.05-0.2 µg/kg/dk dozda 24 saatlik levosimendan infüzyonu verildi. Tedavi bitiminde KY semptomlarında değişiklik, tedaviye bağlı yan etkiler ve taburculuk öncesindeki fonksiyonel sınıf değerlendirildi. Tedavi sonrasında %71 oranında semptomatik iyileşme, %2 oranında kötüleşme saptanırken, hastaların %27'sinde değişiklik izlenmedi. Taburculuk öncesi fonksiyonel kapasitenin tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzeldiği görüldü (NYHA sınıf 2.6 ve sınıf 3.3, p<0.001). Tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler hipotansiyon (%14), devamlı olmayan ventriküler taşikardi (%12) ve baş ağrısı (%8) idi. İki hastada önemli yan etki nedeniyle tedavi 24 saate tamamlanamadı. İnfüzyon boyunca ölüm izlenmedi; ancak, tedavi bitiminden iki gün ve iki hafta sonra olmak üzere iki hasta hastanede yatış sırasında kaybedildi.^[37]

Klinik Kullanım: Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar, Doz ve Uygulama, Yan Etkiler

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2005 yılında yayınlanan akut KY tanı ve tedavi kılavuzuna göre, beraberinde konjesyon olsun veya olmasın, periferik perfüzyon bozukluğu (hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma) geliştiğinde ya da uygun dozdaki diüretik ve vazodilatör tedaviye dirençli pulmoner ödem varlığında intravenöz pozitif inotropik ajanların kullanılma endikasyonu vardır.^[38] Akut dekompanse KY tedavisinde inotropiklerin klinik endikasyonları Şekil 1'de, önerilen dozları ise Tablo 1'de verilmiştir. Bu kılavuzda, kardiyak sistolik disfonksiyon sonucu düşük debili KY olan ve hipotansiyonu olmayan ciddi semptomatik hastalarda levosimendan tedavi önerisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak yer almıştır. Aynı kılavuzda, dobutamin tedavisi sınıf IIa, kanıt düzeyi C; dopamin tedavisi ise sınıf IIb, kanıt düzeyi C olarak bildirilmiştir. Büyük çalışmalara bakıldığında, NYHA sınıf III-IV, ejeksiyon fraksiyonu %30-35'in altında, intravenöz diüretik ve nitratları da içeren yeterli medikal tedaviye rağmen ciddi semptomatik akut dekompanse KY olan hastalara levosimendan verildiği görülmektedir.^[29-31,33-36] Ayrıca, levosimendanın kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişen KY tedavisinde de kullanıldığı bildirilmiştir.^[39]

Levosimendan, ventrikül dolusu ve çıkışını etkileyen önemli mekanik tıkanıklıklar, ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı <85 mmHg) ve taşikardi, ciddi böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 ml/dk), ileri derecede karaciğer bozukluğu ve *torsade de pointes* öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Hafif ve orta derecede böbrek ve karaciğer hastalığı, aneminin

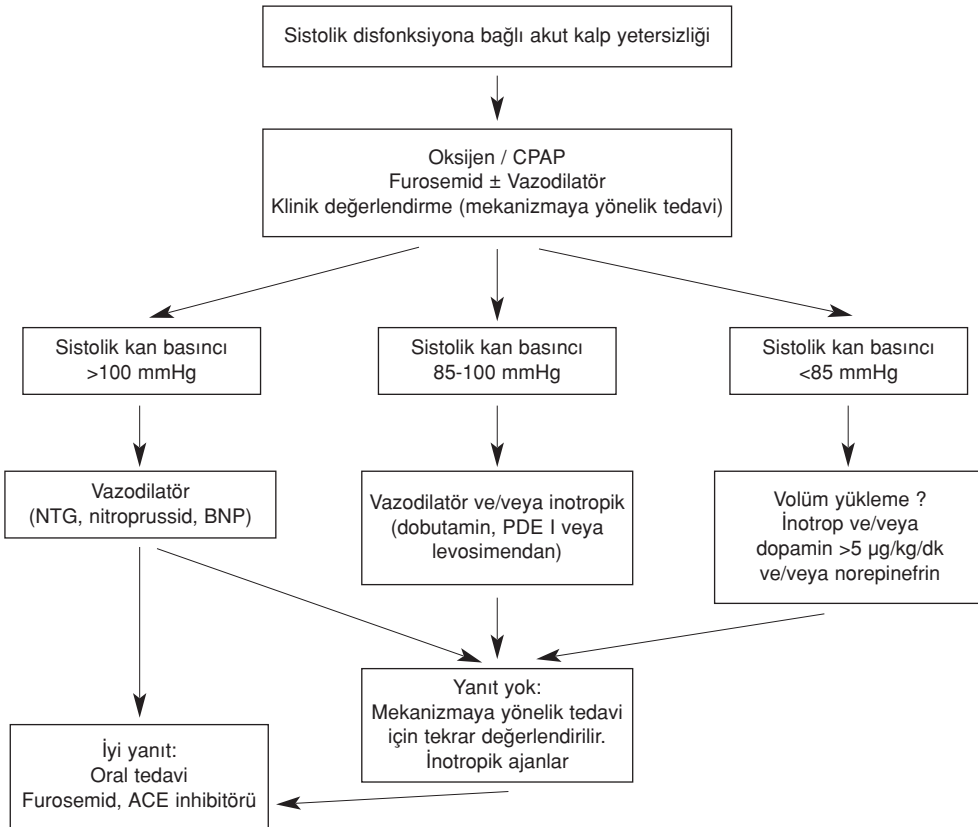
Tablo 1. Akut kalp yetersizliğinde kullanılan inotropik ajanlar ve önerilen dozları^[38]

İnotropik ajan	Bolus dozu	İnfüzyon hızı
Dobutamin	Yok	2-20 µg/kg/dk (β+)
Dopamin	Yok	<3 µg/kg/dak: renal etki (δ+) 3-5 µg/kg/dak: inotropik (β+) >5 µg/kg/dak: (β+), vazopressör (α+)
Milrinon	25-75 µg/kg, 10-20 dakikada	0.375-0.75 µg/kg/dk
Enoksimon	0.25-0.75 mg/kg	1.25-7.5 µg/kg/dk
Levosimendan	12-24 µg/kg, * 10 dakikada	0.1 µg/kg/dk başlanır, 0.05 µg/kg/dk doza azaltılabilir veya 0.2 µg/kg/dk doza artırılabilir.
Norepinefrin	Yok	0.2-1.0 µg/kg/dk
Epinefrin	Resüsitasyon sırasında 1 mg iv. yapılabilir, 3-5 dakika sonra tekrarlanabilir.	0.05-0.5 µg/kg/dk

*Levosimendanın önerilen dozudur, hipotansiyon varlığında yükleme dozu yapılmadan tedaviye başlanmalıdır.

eşlik ettiği iskemik kalp hastalığı, taşikardi veya yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon, devam eden koroner iskemi, etyolojisine bakılmaksızın uzamış QTc varlığında levosimendan dikkatle ve yakın monitörizasyon eşliğinde uygulanmalıdır. On sekiz yaşından küçük hastalarda kullanımına ilişkin herhangi bir deneyim henüz yoktur.^[40]

Önerilen tedavi dozu 10 dakikada 6-24 µg/kg yüklemeyi takiben 24 saat boyunca 0.05-0.2 µg/kg/dk sürekli infüzyon şeklindedir.^[38,40,41] Tartışılan nokta, levosimendan tedavisine başlarken yükleme dozu yapıp yapılmamasıdır. Sürekli infüzyonla tam terapötik etkinliğe yaklaşık dört saat sonra ulaşılabilmesi için, yalnızca ilk iki saat içinde hızlı etkinliğin



Şekil 1. Sistolik disfonksiyona bağlı akut kalp yetersizliğinde inotropik tedavi şeması.^[38]

istendiği hastalarda yükleme dozu önerilmektedir. Ayrıca, sistolik kan basıncı <90 mmHg olan hastalarda yükleme dozundan kaçınılmalıdır.^[38,41] Tedavi dozu ve süresi hastanın klinik durumuna ve tedaviye verdiği yanıtı göre planlanmalıdır. Hipotansiyon ve taşikardi oluşması halinde doz 0.05 µg/kg/dk'ya düşülür ya da tedavi sonlandırılabilir. Eğer başlangıç dozu tolere edilmiş ve daha fazla hemodinamik yanıtı ihtiyaç duyuluyorsa infüzyon 0.2 µg/kg/dk'ya çıkarılabilir. Tedavi boyunca kan basıncı, kalp hızı, EKG ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Levosimendanın hemodinamik etkileri aktif metabolitlerine bağlı olarak infüzyondan sonra da devam etmektedir. Tüm hemodinamik etkilerin süresi tam olarak belirlenememiş olsa da, kan basıncı üzerine etkileri 3-4 gün, kalp hızına etkileri 7-9 gün devam eder. Bu nedenle, infüzyon bitiminden sonra en az üç gün veya hasta klinik açıdan stabil olana kadar invaziv olmayan monitörizasyon önerilir. Hafif-orta derecede böbrek ve karaciğer bozukluğu olanlarda bu sürenin beş güne uzatılması önerilmektedir.^[40]

Akut dekompanse KY ile ilgili klinik çalışmalarda levosimendan hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmiştir.^[29-31,33] İlk klinik çalışmalardan birinde, levosimendan ile tedavi edilen 972 hastada en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı (%8.7) ve hipotansiyon (%6.5) olmuştur.^[42] Ancak, sonuçları yakın zamanda açıklanan REVIVE-2 çalışmasında %50, SURVIVE çalışmasında %15.5 oranında hipotansiyon bildirilmiştir.^[35,36] Kendi klinik deneyimimizde hipotansiyon oranı %14 idi.^[37] LIDO çalışmasında, angina pectoris, miyokard iskemisi ve hız/ritim bozuklukları dobutamin alanlarda levosimendan alanlara göre anlamlı derecede daha fazla izlenmiştir. Kalp yetersizliğinde kötüleşme levosimendan ile tedavi edilen hastaların %3.2'sinde gözlenirken, bu oran dobutamin ile tedavi edilenlerde %13.1 bulunmuştur.^[31] Üç yüz seksen altı hastanın incelendiği 10 klinik çalışmada levosimendan veya plasebo verilen hastalar arasında devamlı olmayan ventriküler taşikardi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.^[43] Ancak, yine son çalışmalarda levosimendana bağlı aritmik yan etki sıklığında artış dikkat çekmektedir.^[35,36] REVIVE çalışmasında ventriküler taşikardi (%25 ve %17) ve atriyal fibrilasyon (%8 ve %2) plaseboya göre daha fazla, SURVIVE çalışmasında da atriyal fibrilasyon dobutamine göre daha sık (%9.1 ve %6.1) izlenmiştir.

Sonuç

LIDO ve CASINO çalışmalarında, akut dekompanse KY'de intravenöz levosimendan tedavisinin hemodinamik, semptomatik ve sağkalım yararlarının

hem dobutamin hem de plaseboya göre daha üstün olduğu ve genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Sonuçları yakın zamanda açıklanan daha geniş çaplı REVIVE-2 ve SURVIVE çalışmaları göz önünde bulundurulduğunda ise, levosimendan semptomları iyileştirmede plasebodan daha iyi, BNP düzeylerini azaltmada hem plasebo hem de dobutaminden daha iyi bulunmuş; mortalite açısından ise hem plasebo hem de dobutamin ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca, bu çalışmalarda atriyal fibrilasyon hem plasebo hem de dobutamine göre, ventriküler taşikardi de plaseboya göre daha fazla sıklıkta izlenmiştir. Bu sonuçlar, levosimendan ile ilgili daha fazla çalışma ve verilere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizin de içinde bulunduğu Avrupa ülkelerinde yürütülen levosimendanın güvenliği ve hastane içi tedavi sonuçlarını değerlendirmek üzere planlanmış LEVICAR çalışması halen devam etmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, levosimendan akut dekompanse KY tedavisi için günümüzdeki intravenöz inotropikler içinde en uygun tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır.

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, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, 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, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, 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(1 Pt 1): 78-86.
5. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1810-6.
6. Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circulation* 1987;75(5 Pt 2):IV55-63.
7. 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.

8. Podzuweit T, Lubbe WF, Opie LH. Cyclic adenosine monophosphate, ventricular fibrillation, and antiarrhythmic drugs. *Lancet* 1976;1:341-2.
9. Yusuf S, Teo KK. Inotropic agents increase mortality in patients with congestive heart failure [Abstract]. *Circulation* 1990;82(Suppl. III):673.
10. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, Dec GW, Leier CV, Benotti J, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. *Circulation* 1990;82:774-80.
11. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, Ghali JK, Torre G, Dennish G, et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-8.
12. 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.
13. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69:262-6.
14. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* 1997;88 Suppl 2: 12-20.
15. Holubarsch C, Ludemann J, Wiessner S, Ruf T, Schulte-Baukloh H, Schmidt-Schweda S, et al. Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: dependency of external work and force on muscle length, heart rate and inotropic stimulation. *Cardiovasc Res* 1998;37:46-57.
16. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 1:S10-9.
17. 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.
18. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C, et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001;276:9337-43.
19. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98:2141-7.
20. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:316-25.
21. 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.
22. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997;34:536-46.
23. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997; 85:23-9.
24. 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;76:223-31.
25. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:465-71.
26. Antila S, Honkanen T, Lehtonen L, Neuvonen PJ. The CYP3A4 inhibitor itraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36:446-9.
27. Antila S, Jarvinen A, Honkanen T, Lehtonen L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:705-10.
28. Lehtonen L, Sundberg S. The contractility enhancing effect of the calcium sensitizer levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:449-52.
29. 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; 102:2222-7.
30. 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;36:1903-12.
31. 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.
32. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regres-

- sion analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515-29.
33. 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;23:1422-32.
 34. Zairis MN, Apostalatos C, Anastassiadis F, Kouris N, Grassos H, Sifaki M, et al. Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or plasebo in chronic low output decompansated heart failure. Calcium Sensitizer or Inotrope or NOne in Low-Output Heart Failure (CASINO) study. In: Program and abstracts of the European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004; June 12-15, 2004; Wroclaw, Poland. Abstract 273.
 35. 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 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II.
 36. Mebazaa A. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV.
 37. Aras D, Topaloğlu S, Cihan G, Deveci B, Özeke Ö, Maden O ve ark. Akut dekompanze kalp yetersizliğinde levosimendan tedavisinin semptomlar üzerine etkiliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:31-6.
 38. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:384-416.
 39. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkila L, Kuitunen A, Lehtonen L, et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19:660-8.
 40. Swedish Medical Products Agency [homepage on the Internet]. Simdax (levosimendan): summary of the product characteristics. Available from: http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC_PIL/Pdf/enhum-spc/Simdax%20conc%20f%20sol%20f%20inf%20EN G.pdf.
 41. Follath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:80G-5G.
 42. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-27.
 43. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylonen 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;83:16(I)-20(I).