



T.C.
S.B. İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. DAHİLİYE KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Uzm. Dr. Mecdi Hikmet Ergüney

**İLERİ EVRE KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
LEVOSİMENDAN TEDAVİSİNİN SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK
VE DİASTOLİK FONKSİYONLARA ETKİSİNİN DOKU
DOPLER EKOKARDİOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özlem Zeynep Akyay

**2. Dahiliye Kliniği
Uzmanlık Tezi**

İSTANBUL - 2012

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım, hekimliğin önce iyi bir insan olmakla başlayacağını öğreten, önümüzde yeni ufuklar açan, bir baba şefkatiyle her zaman yanımda olan ve her zaman da yanımda olacağını bildiğim ve asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım çok değerli hocam 2.Dahiliye Klinik Şefi-Mecdi Hikmet Ergüney'e,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan 3.Dahiliye kliniği şef vekili sayın Dr. M.Emin Pişkinpaşa'ya, 5. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Esma Altunoğlu'na, 4. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Füsün Erdenen'e, 1.Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, 6. Dahiliye Klinik Şef vekili sayın Dr. Fettah Sametoğlu'na,

Tezimde çok büyük emekleri olan kardiyoloji uzmanımız Dr. Ender Öner'e

Bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşmaya hazır olan çok değerli uzmanlarımız: Dr. Doğan Orhan, Dr. Mehmet Yılmaz, Dr. Nesrin Ünalın, Dr. Metin Tellioglu, Dr. Nafiz Karagöz, Dr. Ender Ülgen, Dr. Tarık Akber, Dr. Abdullah Yüksel'e, nefroloji uzmanlarımız Dr. Mine Beşler ve Dr. Sinan Trablus'a, hematoloji uzmanlarımız Dr. Şebnem İzmir Güney ve Dr. Güven Çetin'e, geriatri uzmanımız Dr. Alper Döventaş'a, gastroenteroloji uzmanımız Dr. Muharrem Çoşkun'a, endokrinoloji uzmanımız Dr. Ayşe Kubat Üzümlü'e, kardiyoloji uzmanlarımız Dr. Selen Yurdakul'a ve Dr. Ender Öner'e,

Hastanemizin her yönden gelişmesi ve eğitimimiz için sağladığı olanaklar nedeniyle başhekimimiz sayın Doç.Dr. Özgür Yiğit'e,

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Şefi sayın Dr.Muzaffer Fincancı, Radyoloji Klinik şefi sayın Yüksel Barut, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi göğüs hastalıkları klinik şefi sayın Canan Hasanoğlu'na, Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji klinik şefi sayın Osman Karakaya'ya,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve sağlık personeline

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip çok değerli annem, babam, kardeşlerim'e,

Arkadaşım, dostum Esra Sezgin Doğan'a

Sevgisi ve fedakarlığı ile her zaman yanımda olan değerli eşim Ali İlker AKYAY ve mutluluk kaynağım biricik oğlulum Celil Akyay'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem Zeynep Akyay

İstanbul 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALP YETMEZLİĞİ	3
2.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanı Ve Fizyopatolojisi	3
2.1.2. Kalp yetersizliğinin Tanı kriterleri ve sınıflama	6
2.1.3. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi	11
2.2. LEVOSİMENDAN	14
2.2.1. Etki mekanizması	14
2.2.2. Levosimendanın farmakolojik özellikleri ve eliminasyonu	17
2.2.3. Levosimendanla İlgili Klinik Çalışmalar	17
2.2.4. Levosimendanın uygulama dozu ve etki süresi	24
2.2.5. Levosimendanın kontrendike olduğu durumlar	25
2.2.6. Levosimendanın yan etkileri	25
2.3. DOKU DOPLER GÖRÜNTÜLEME	25
2.3.1. Normal pulsed wave doku dopler paterni(PWDD)	26

3. MATERYAL VE METOD	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR

A	: Geç diyastolik transmitral akım hızı
A'	: Mitral akımın; doku dopler ekokardiyografi ile geç diyastolik akım hızı
ACE-İ	: Anjiotensin converting enzim inhibitörü
BNP	: Brain natriüretik peptid
DT	: Deselerasyon zamanı
E	: Erken diyastolik transmitral akım hızı
E'	: Mitral akımın doku dopler ekokardiyografi ile erken diyastolik akım hızı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ET	: Ejeksiyon zamanı
IVA	: İzovolumik akselerasyon
IVCT	: İzovolumik kasılma zamanı
IVRT	: İzovolumik gevşeme zamanı
IVS	: İnterventriküler septum
IVV	: İzovolumik velosite
LVED	: Sol ventrikül end-diyastolik çapı
LVES	: Sol ventrikül end-sistolik çapı
MPI	: Miyokard performans indeksi
NYHA	: Newyork Heart Association
PW	: Arka duvar kalınlığı
PWTDI	: Pulse wave tissue doppler imaging
S	: Mitral akım pik sistolik akım hızı
TAPSE	: Triküspid kapağın anüler plan sistolik yer değiştirmesi

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Kalp yetersizliğine geçiş modeli	4
Tablo 2: Kalp yetersizliğinde kompanseuar mekanizmalar.....	4
Tablo 3: Framingham kriterleri.....	8
Tablo 4: Kalp yetersizliğinde tedavinin amaçları	12
Tablo 5: Kronik Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan ilaçlar	13
Tablo 6: Hastaların klinik ve demografik özellikleri	33
Tablo 7: Levosimendanın klinik bulgu ve BNP üzerine etkisi	34
Tablo 8: levoimendanın sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerine etkisi.....	34
Tablo 9: levosimendan tedavisinin sol ventrikül doku dopler ekokardiografi parametrelerine etkisi	35

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Levosimendanın etki mekanizması.....	14
Şekil 2: Levosimendanın etki mekanizması.....	15
Şekil 3: Levosimendanın damar düz kas hücresindeki etki mekanizması.	16
Şekil 4: Levosimendan uygulanan hastalarda 6. ve 24.saatteki mortalite oranları.	20
Şekil 5: Levosimendanın 31.günde mortaliteye etkisi	21
Şekil 6: Levosimendanın mortaliteye etkisi	21
Şekil 7: Levosimendan ile Semptomlarda düzelme	23
Şekil 8: Levosimendan ile NHYA sınıfında düzelme	24

ÖZET

GİRİŞ : Levosimendan kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan pozitif inotropik bir ajandır. Bu etkisini kardiyak troponin C'ye bağlanıp miyofilamanların kalsiyuma olan duyarlılığını artırarak gösterir. Yaptığımız literatür taramalarında levosimendanın hem sistolik hem diastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini birlikte inceleyen kapsamlı çalışma sayısı çok az idi. Biz çalışmamızda New York Heart Association (NYHA) evre 3-4 olan kalp yetmezliği hastalarında levosimendan tedavisinin sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarına ve Brain Natriüretik Peptid (BNP) düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık

METOD: Çalışmamıza NYHA evre 3-4 kalp yetmezliği ve ağır sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) $<45\%$ hastalar alındı. Levosimendan $0.05 \mu\text{g/kg/dak}$ dozunda bolussuz olarak 48 saat boyunca infüzyon şeklinde uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 72 saat sonra transtorasik ekokardiyografi (EKO), doku dopler ekokardiografileri yapıldı ve serum BNP düzeylerine bakıldı.

SONUÇ: Tedavi sonrası NYHA klasifikasyonunda ve BNP'de anlamlı düşüş görüldü. Konvansiyonel ekokardiyografide sistolik fonksiyon parametrelerinden LVED ve LVES'de anlamlı düşüş olmuştur. Bu sistolik fonksiyonlardaki düzelmeyi gösterir. Diastolik parametrelerden A değerindeki anlamlı artış ve E/A değerindeki anlamlı azalış diastolik fonksiyonlarda düzelmeyi gösterir. Ayrıca ventrikül fonksiyonlarını global olarak değerlendirmeye yarayan MPI'daki anlamlı düşüş de hem sistolik hem de diastolik fonksiyonların düzeldiğini gösterir. Doku dopler ekokardiyografide sistolik parametrelerden S, IVV ve IVA'daki anlamlı artış ve diastolik parametrelerden E' ve A' değerlerindeki anlamlı artış doku dopler EKO ile de sistolik ve diastolik fonksiyonlardaki düzelmeyi göstermiştir

Anahtar kelimeler: Levosimendan, doku dopler ekokardiografi, Sol ventrikül fonksiyonları

SUMMARY

BACKGROUND: Levosimendan is a positive inotropic agent that is used in the management of heart failure. It exerts this positive inotropic effect by increasing calcium sensitivity of myofilaments by binding to cardiac troponin C. In our literature search there are very few comprehensive studies about the effects of levosimendan on both systolic and diastolic functions which were examined together. In our study, we aimed to investigate the effect of levosimendan therapy on left ventricular systolic and diastolic function and brain natriuretic peptide (BNP) levels in heart failure patients with the New York Heart Association (NYHA) stage 3-4.

METHODS: Heart failure patients with NYHA class 3-4 and severe left ventricular systolic dysfunction and ejection fraction (EF) <45% were included in our study. Levosimendan given as infusion for 48 hours at a dose 0.05 µg/kg/min without bolus administration. Transthoracic echocardiography (ECHO), tissue Doppler echocardiography and serum BNP levels were performed pre-treatment and 72 hours after the end of the treatment of patients.

RESULTS: NYHA classification and BNP levels were significantly decreased after treatment. Conventional echocardiography showed reduction in LVED and LVES which are parameters of systolic function. This indicates that improvement in systolic function. Significant increase in A value and significant decrease in E/A value which are diastolic parameters show improvement in diastolic functions. Also significant reduction in MPI that is used global assessment of the ventricular function shows improvement in both systolic and diastolic functions. In tissue Doppler echocardiography; significant increase in S, IVV, and IVA values that are systolic parameters, with in E', and A' values that are diastolic parameters showed improvement in systolic and diastolic functions also with tissue Doppler echocardiography.

Key words: Levosimendan, tissue Doppler echocardiography, left ventricular functions

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut kalp yetmezliği şiddetli dispne, pulmoner konjesyon, düşük kardiyak output, periferik vazokonstriksiyon ve renal hipoperfüzyon klinikleri ile karakterize bir sendromdur ve hastahaneye yatışların en önemli sebeplerindendir. Hastaların çoğunda kronik kalp yetmezliği üzerine akut alevlenme gelişir ancak akut kalp yetmezliği daha önceden kalp hastalığı bilinmeyen bir hastada ilk prezentasyon şekli de olabilir (1,2).

Kalp yetmezliği hastaları genelde diüretik ve vazodilatör ilaçlarla tedavi edilmektedir. Ancak hastalarda dönem dönem periferik hipoperfüzyondan kaynaklanan klinik kötüleşme olur ve genellikle dobutamin ve milrinon gibi pozitif inotropik ajanlar almak zorunda kalırlar. Bu pozitif inotropik ajanlar hücre içi sıklık adenosin monofosfat düzeyini artırarak klinik ve hemodinamik düzelme sağlarlar ancak; ölüm riskini ve kardiyovasküler olay riskini artırırlar (3,4).

Levosimendan pozitif inotropik bir ajandır. Bu etkisini kardiyak troponin C' ye bağlanıp miyofilamanların kalsiyuma duyarlılığını arttırarak gösterir (5,6). Levosimendan ayrıca adenosin trifosfat bağımlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriyel ve venöz vazodilatasyon oluşturup anti-iskemik etki oluşturur (7,8.)

Klinik çalışmalar levosimendanın kardiyak outputu arttırıp kardiyak dolum basıncı, kardiyak semptomlar, ölüm riski ve hospitalizasyonu azalttığını göstermiştir (9,10).

Yaptığımız literatür taramalarında levosimendanın ekokardiyografik ve nöromediatör düzeyindeki etkilerini gösteren pek çok çalışma vardı; ancak levosimendanın hem sistolik hem diastolik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini birlikte inceleyen kapsamlı çalışma sayısı çok az idi. Biz çalışmamızda NYHA evre 3-4 Kalp yetmezliği hastalarında levosimendan tedavisinin sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarına ve BNP düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanı Ve Fizyopatolojisi

Kalp yetersizliği; kalbin yapısı veya fonksiyonunun bozuk olduğu, nefes darlığı, yorgunluk ve sıvı retansiyonu ile karakterize bir klinik sendromdur. Kalp yetersizliğinin en sık nedenleri arasında; iskemik kalp hastalığı, hipertansif kardiovasküler hastalıklar, kalp kapak hastalıkları, dilate kardiyomyopati, infiltratif kalp hastalıkları ve miyokard hipertrofisi yer alır. Kardiyak fonksiyonlardaki azalma biyokimyasal stimuluslarla ilişkili spesifik sinyallerdeki değişikliklerin ve hücre iskeleti proteinleri, miyosit sağ kalım yolları ve sarkoplazmik retikulum kalsiyum döngüsündeki değişikliklerin sonucudur ve fonksiyondaki bu azalmayı, kardiyak remodelling, nörohumoral ve sitokin aktivasyonu ve kaçınılmaz olarak kalp hastalığının ilerlemesine sebep olan miyozit ölümü izler (Tablo1). Daha sonra bir remodelling fazına en sonunda da klinik bulguların ortaya çıktığı bir kalp yetersizliği sendromuna dönüşür (11). Bu dönüşümde fenotip esnektir ve hastalığın ilerleyiş hızı değişkendir. Son 50 yıl içerisinde kalp yetersizliği modeli dramatik olarak değişmiştir. Kontraktiliteyi artırmayı ve yüklenme koşullarını düzelteren tedavinin primer hedef olduğu hemodinamik modelden hastalığın progresyonun yavaşlatılması için sinyal oluşturan yolların engellenmesinin primer hedef olduğu nörohumoral modele geçilmiştir (12).

Tablo 1: Kalp yetersizliğine geçiş modeli

Temel hastalık	Yapısal remodelling ve hastalığın progresyonu	Klinik kalp yetersizliği sendromu
Akut myokard infarktüsü Gen mutasyonları Akut enflamasyon Hipertansiyon Kalp kapak hastalığı	Miyosit hipertrofisi Fibrozis, odacık dilatasyonu Kollajen ağında çözülme Hücre nekrozu Nöroendokrin aktivasyon Sitokin salınımı Artmış duvar gerilimi Odacık disfonksiyonu	Tuz ve su tutulumu Konjesyon, ödem, Düşük kardiyak debi Diastolik disfonksiyon Semptomlarda artış

Kalp yetersizliğinin iki önemli etkeni; azalmış miyokardial kasılma gücü ve sempatik sinir sistemi ile renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin artmış aktivasyonudur. Henüz çok iyi tanımlanmamış sinyallerle kompensatuar mekanizmalar devreye girer. Bunlar: Frank-Starling mekanizması, kardiyak gen ekspresyonunda değişikliklerle ilişkili olan ventriküler dilatasyon, miyokard hipertrofisi, sempatik sinir sistemi, renin anjiyotensin sistemi, sitokin ve peptid düzeylerinde artışa neden olurlar (13,14,15,16,17) (Tablo2).

Tablo 2: Kalp yetersizliğinde kompensatuar mekanizmalar. (A Text Book of Hurst's The Heart 10th edition page:663 adapte edilerek alınmıştır)

Otonom sinir sistemi
Kalp
Artmış kalp hızı
Artmış miyokardial kontraktilite
Artmış relaksasyon hızı
Periferik dolaşım
Arteriyal vazokonstriksiyon (artmış ard yük)
Venöz vazokonstriksiyon (artmış ön yük)
Böbrek
Arteriyal vazokonstriksiyon (artmış ard yük)
Venöz vazokonstriksiyon (artmış ön yük)
Sodyum ve su tutulumu (artmış ön ve ard yükler)
Artmış miyokardial kontraktil sitümüilasyon
Endotelin -1(artmış ön ve ard yükler)
Arjinin- vazopressin (artmış ön ve ard yükler)
Atrial ve beyin natriüretik peptidler (azalmış ard yük)
Prostaglandinler
Peptidler
Frank- Starling yasası
Hipertrofi
Anaerobik metabolizma
Perifere oksijen dağılımında değişiklikler

Kalp yetmezlikli hastalarda plazma atrial natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP) seviyelerinde artış meydana gelir. ANP atrial basınçtaki artışa bağlı olarak atriumlardan salgılanır. Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle ederler. B tip natriüretik peptid diğer üyeleri atrial natriüretik peptid (ANP), C tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) olan natriüretik peptidler ailesine mensuptur. İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmesi sebebiyle brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiştir (18). Oysa takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda da bulunduğu ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (19). Bir diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptidin (CNP) kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin ise minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir. BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artmaktadır (20,21). Artmış duvar gerilimi pek çok kardiyak hastalığın ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların "klinik marker"ı olarak hizmet edebilir. Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptidden farklı olarak BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Ventriküllerden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olarak arttığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (22,23). Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Bunun yanı sıra BNP yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır (24). Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografik inceleme planlanmış olan olgularda eş zamanlı BNP düzeyine bakıldığında; olguların yarısında sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmış ve BNP düzeyi bu hastalarda normal sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (328pg/ml karşılık 30 pg/ml, $p<0.001$). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu daha önceden gösterilmiş olan gruptaki hastaların hepsinde ise anormal ekokardiyografik bulgular saptanmış ve bu

grupta BNP düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur (545 pg/ml) NYHA sınıflamasında Evre 1'den Evre 4'e doğru gidildikçe BNP düzeyleri yükselmektedir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre BNP düzeyi için 80 pg/ml sınır alındığında kalp yetmezliği tanısında BNP %98 sensitivite, %92 spesifite göstermiştir (25). BNP, ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan kalp yetmezliği ile yüksek derecede korelasyon göstermesi üzerine, ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında kalp yetmezliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (26,27).

Kalp yetersizliği mortalitesi yüksek bir hastalık olup önemli prognostik işaretler şunlardır:

- a. NYHA sınıfı
- b. Üçüncü kalp sesi
- c. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- d. Sağ ventrikül fonksiyonu
- e. Sol ventrikül dolum basıncı
- f. Sağ atrium basıncı
- g. Hiponatremi
- h. Natriüretik peptidler
- i. Plazma renin düzeyi ve aktivitesi
- j. Plazma norepinefrin düzeyi
- k. Doruk egzersiz oksijen tüketimi
- l. Plazma sitokin düzeyleri
- m. Plazma endotelin düzeyleri.

2.1.2. Kalp yetersizliğinin Tanı kriterleri ve sınıflama

Kalp yetersizliğinin büyük kısmında sistolik disfonksiyon ön planda iken, çoğu durumda sistolik ve diyastolik disfonksiyon bir arada bulunur. Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri kullanılır (tablo 3) Tanı 1 major ya da 1major + 1minör kriterle konur (28). Kalp yetersizliği'nin sınıflandırılmasında genellikle New York Kalp Derneğinin sınıflandırılması kullanılır:

Sınıf: I

Hastada fiziksel aktivitede sınırlama yapmayan ve olağan fiziksel aktivitede semptomlara neden olmayan kalp hastalığı mevcut.

Sınıf II:

Hastada fiziksel aktivitede hafif sınırlama yapan, olağan fiziksel aktivitede semptomlara neden olan kalp hastalığı mevcut.

Sınıf III:

Hastada fiziksel aktivitede belirgin sınırlama yapan olağan fiziki aktivitenin daha azında semptomlara neden olan kalp hastalığı mevcut.

Sınıf IV :

Hastada herhangi bir fiziki aktivitede veya istirahatte semptomlara neden olan kalp hastalığı mevcut (29).

Kalp yetersizliği ile ilgili son zamanlarda yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir:

Evre A

Kalp yetersizliği gelişmesi yönünden riski olan hastalar. Bu hastalarda kalp yetersizliğinin işaret ve semptomları yoktur. Ventriküllerde, kapaklarda yapısal, fonksiyonel anomallikler yoktur. Örneğin sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus.

Evre B

Yapısal Kalp hastalığı gelişen hastalar. Bu hastalarda kalp yetersizliği gelişme ihtimali yüksektir. Kalp yetersizliğinin işaret ve semptomları yoktur. Örnek; Sol ventriküler hipertrofisi, büyük dilate ventriküller, kapak hastalığı, geçirilmiş myokard infarktüsü.

Evre C

Altta yatan kalp hastalığı nedeniyle halihazırda yada önceden kalp yetersizliği semptomları olması.

Evre D

Üst düzey tedaviye rağmen kalp yetersizliğinin belirgin semptomları olan hastalar. Bu hastalar özel müdahale gerektirirler. Örnek: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, devamlı hastane bakımı gerektiren, hastanede kalp nakli

bekleyenler, semptomların rahatlaması için evde devamlı intravenöz ilaç alanlar ve mekanik dolaşıma yardımcı alet desteği görenler (30).

Sebeup ve sonuç ilişkisine dayanarak kalp yetmezliği çeşitli alt gruplarda incelenebilir.

Bunlar:

1. Sağ veya sol kalp yetersizliği
2. Akut ve kronik kalp yetersizliği
3. Düşük atımlı ve yüksek atımlı kalp yetersizliği
4. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği
5. İskemik ve noniskemik kalp yetersizliği

Tablo 3: Framingham kriterleri

Major kriterler	Minör kriterler
Paroksizmal nokturnal dispne Boyun venlerinde distansiyon Raller Kardiyomegali S3 galo Akut akciğer ödemi Artmış juguler venöz basınç Dolaşıml zamanın uzaması (>25 msn) Hepatojuguler reflü Pulmoner ödem, visseral konjesyon Kalp yetersizliği tedavisine cevap alınması: (5 günde 4.5kg daha fazla kilo kaybı)	Ayak bileği ödemi Gece öksürüğü Efor dispnesi Hepatomegali Plevral efüzyon Vital kapasitede azalma Taşikardi (hr>120 dk)

1.Sağ ve sol kalp yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) sıvı birikimi, etkilenen kalp boşluğun gerisinde sıvı toplanması şeklinde gerçekleşir. Pulmoner konjesyona bağlı semptomlar ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol kalp yetmezliği ile ilişkiliyken, pretibial ödem, hepatomegali, asit daha çok sağ kalp yetmezliğinin sonucudur. Sıvı birikimi, glomerüler filtrasyon hızının azalması ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Azalmış kardiyak output glomerüler filtrasyon hızını azaltarak renin ve

aldosteron salınımını artırır. Venöz konjesyon ve azalmış kan akımı nedeniyle oluşan hepatic yetersizlik; aldosteron metabolizmasını etkileyerek aldosteronun daha da artmasına neden olur. Sonuç su ve tuz tutulumudur.

2.Akut ve kronik kalp yetmezliği

Kalp yetmezliğinin klinik bulgularının şiddeti ve semptom gelişme sıklığı adaptif mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Örneğin öncesinde tamamen normal olan bir kişide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokard infarktüsü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, infektif endokardite sekonder kapak rüptürü) kardiyak debide ciddi bir azalma, yetersiz organ perfüzyonu veya etkilenen ventrikülün gerisinde akut konjestif semptomları meydana getirebilir. Ancak bu olaylar kronik kalp yetersizliğinde olduğu gibi zaman içinde gerçekleştiğinde kardiyak yeniden şekillenme, nörohormonal aktivasyon gibi birçok adaptif mekanizmalar ile uzun zaman semptomsuz olarak tolere edilebilir.

3.Düşük ve yüksek atımlı kalp yetmezliği

İstirahatte düşük atımlı kalp yetersizliği birçok kardiyovasküler hastalık sonucu oluşan kalp yetmezliğinin karakteristik bulgusudur (konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati). Tirotoksikoz, arteriyo-venöz fistül, anemi, beriberi, paget's hastalığı gibi birçok hastalık yüksek atımlı kalp yetmezliğine yol açabilir. Düşük atımlı kalp yetmezliği soğuk ve siyanotik ekstremitelerle karakterizedir, nabız basıncı daralmıştır ve arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır. Yüksek atımlı kalp yetersizliğinde ekstremiteler genellikle sıcak ve kızarıktır ve nabız basıncı genişlemiştir ve arter-ven oksijen saturasyon farkı normaldir.

4.Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği

Kalp yetmezliği kalbin pompa fonksiyonunu etkileyen sistolik fonksiyonda veya doluşunu etkileyen diyastolik fonksiyonda bozulma sonucu meydana gelebilir. Sistolik

kalp yetmezliği kasılma fonksiyonunda bozulma sonucudur. Diyastolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikül relaksasyonunda bozulma ve relaksasyon sürecinin ancak yüksek intrakardiyak basınçlar altında gerçekleşebilmesidir. Bu durum geçici olarak iskemik sebepli veya kalıcı olarak hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomiyopatide görülebilir. Sistolik kalp yetmezliğinin klinik bulguları uygunsuz kardiyak atım ve sekonder su-tuz tutulumuna bağlıdır. Diyastolik kalp yetmezliğinin klinik bulguları yüksek ventrikül basınçları nedeniyle venöz basınçların artmasına bağlı olarak sistemik ve pulmoner konjesyon sonucu oluşur. Epidemiyolojik çalışmalar diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyon kadar sık görülen bir patoloji olduğunu göstermektedir. Çoğu zaman bu iki durum birlikte içiçe bulunmaktadır. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayrımı tedavilerindeki farklar nedeniyle önemlidir. Tanıda öykü, fizik muayene, biyokimyasal inceleme, telekardiyografi, elektrokardiyografi, ekokardiyografik inceleme, koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonu bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Ancak buna rağmen ayırım zor olabilir.

5.İskemik ve non –iskemik kalp yetmezliği

Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetmezliğinin en sık sebebidir. İskemi ve infarktüs sonucu sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik kalp yetmezlikleri meydana gelebilir. En önemli mekanizma miyokard infarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir. Çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme gerçekleşmektedir. Stres ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografi, miyokard sintigrafisi ayrımda yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokard infarktüsü sonrası patolojik remodelling sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopatidir. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur.İskemik kardiyomiyopati büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokard disfonksiyonuna sebep olabilir. Diyabetik hastalarda epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik daralma olabileceği gibi küçük damar hastalığı da olabilir. İskemik ve noniskemik kalp yetersizliği tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik kalp

yetmezliğinde sıklıkla geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, göğüs ağrısı, miyokard iskemisi ve infarktüsünün elektrokardiyografik bulguları, ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve anjiyografik olarak epikardiyal damarlarda daralmalar tespit edilir. Canlilik araştırması kılavuzluğunda yapılan reperfüzyon ve patolojik yeniden şekillenmenin önlenmesine yönelik tedavi stratejileriyle sağkalım oranları yükselmektedir.

2.1.3. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi

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 (31). Kalp yetersizliğinin ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalmasına, tekrar hastaneye yatışların artmasına morbidite ve mortalitenin yükselmesine yol açmaktadır. Hastaların %40'ı bir yıl içinde akut dekompanseasyona bağlı olarak hastaneye yatmaktadır. Tedavideki gelişmelere rağmen beş yıllık mortalite %60'a yakındır ve bu oran çoğu malignitenin mortalitesinden daha yüksektir (32). Kalp yetmezliğinde tedavinin amaçları; koruma, semptomların düzeltilmesi, hastalığın progresyonunun önlenmesi, survinin uzatılması ve sağlık kaynağı kullanımının azaltılmasıdır.

Tablo 4: Kalp yetersizliğinde tedavinin amaçları

Amaç	Örnekler
Koruma	Kan basıncı kontrolü(özellikle sistolik kan basıncı) Hiperlipideminin tedavi edilmesi Myokard enfarktüsü sonrası sekonder koruma -Beta blokerler - ACE-İ (anjiotensin konverting enzim inhibitörleri) -Anti- trombotik tedavi Asemtomatik sol ventrikül disfonksiyonun tedavisi -ACE- İ -Beta blokerler
Semptomların azaltılması ve aktivite toleransının iyileştirilmesi	Egzersiz Diüretikler ACE-İ Digoksin Beta blokerler Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri Dopamin Dobutamin Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar (Levosimendan) Direkt etkili vazodilatörler: İnorganik nitratlar İntraaortik balon pump Ventriküler yardımcı destek cihazları
Progresyonu önlemek (remodelling)	ACE-İ Beta-blokerler spiranolakton
Sağlık kaynağı kullanımını azaltmak	Hastalık yönetimi Diüretikler ACE-İ Betablokerler Digoksin Spironolakton

Tablo 5: Kronik Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan ilaçlar

Diüretikler	Tiazidler Loop diüretikleri Potasyum tutucu ajanlar
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri	ACE_inhibitörleri AT reseptör blokerleri Aldosteron antagonistleri
Beta-adrenerjik reseptör blokerleri	Kardiyoselektif beta blokerler Nonselektif beta blokerler
Direkt vazodilatatörler	İnorganik nitratlar Hidralazin Kalsiyum kanal blokerleri Vazodilatatör prostaglandinler
İntravenöz pozitif inotropik ajanlar	Dobutamin Fosfodiesteraz inhibitörleri Dopamin
Sitokin inhibitörleri	Endotelin antagonistleri Nötralendopeptidaz inhibitörleri TNF-alfa inhibitörleri
Destek tedavi	Antitrombotik ajanlar Antiarritmik ilaçlar
Diger	Levosimendan Dijital glikozidleri Natriüretik peptidler Nörohormonal inhibitörler Nesiritid

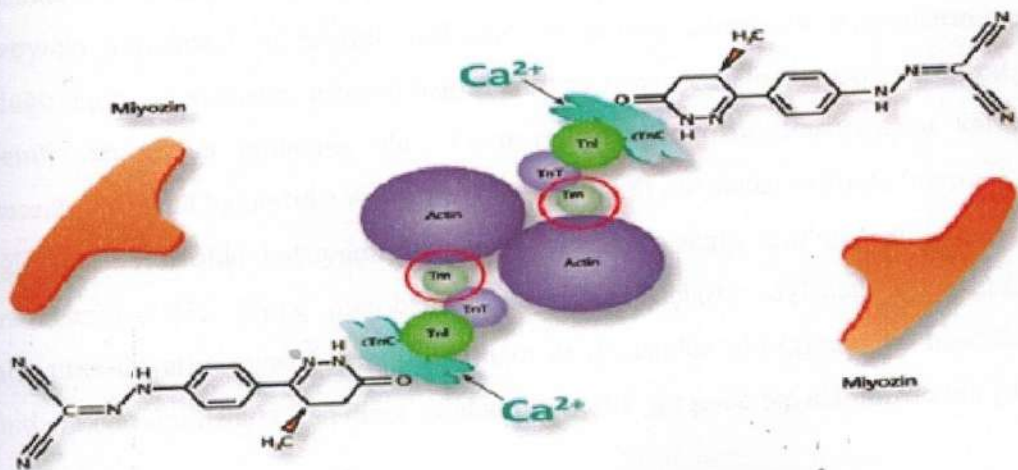
Kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunda diüretik, nitrat ve pozitif inotropikler içeren yoğun intravenöz tedavi uygulanır. KY’de kullanılan klasik inotropikler beta-agonistler (dobutamin, dopamin) ve PDE III inhibitörleridir (amrinon, milrinon). Bu ilaçlar atım volümünü artırarak kardiyak debiyi 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.(33,34)

Ayrıca, artmış hücre içi kalsiyum kardiyotoksik ve aritmojenik etki gösterir (35). Kısa dönemde hemodinamik ve semptomatik yarar sağlamalarına karşın, uzun dönemde mortaliteyi arttırmaları bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır. Yirmi bir randomize çalışmanın meta-analizinde hem beta-agonistlerin hem de PDE III inhibitörlerinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (36). Klasik inotropoların en önemli dezavantajlarından biri de proaritmik etkileridir. Yakın zamanda, Burger ve ark. dobutamin verilen dekompanse KY'li hastalarda ciddi ventriküler aritmilerin belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir. 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 (38,39). Günümüzde klinik kullanımı en yaygın olan ilaç levosimendandır.

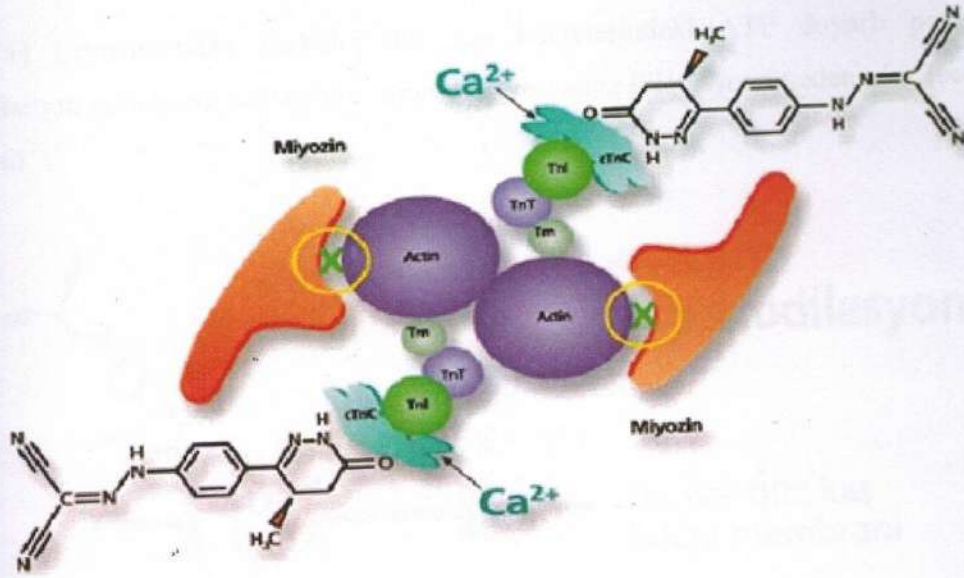
2.2. LEVOSİMENDAN

2.2.1. Etki mekanizması

Levosimendan pyridazinone - dinitrite türevi yeni sınıf pozitif inotropik bir ajandır (40). Hücre içerisinde bulunan kalsiyum miktarını artırmadan kalsiyum iyonları gibi aktin üzerindeki Troponin C ye bağlanarak troponin-tropomyozin kompleksinde oluşan yapısal değişiklikleri stabilize eder (41).



Şekil 1: Levosimendanın etki mekanizması.



Şekil 2: Levosimendan'ın etki mekanizması.

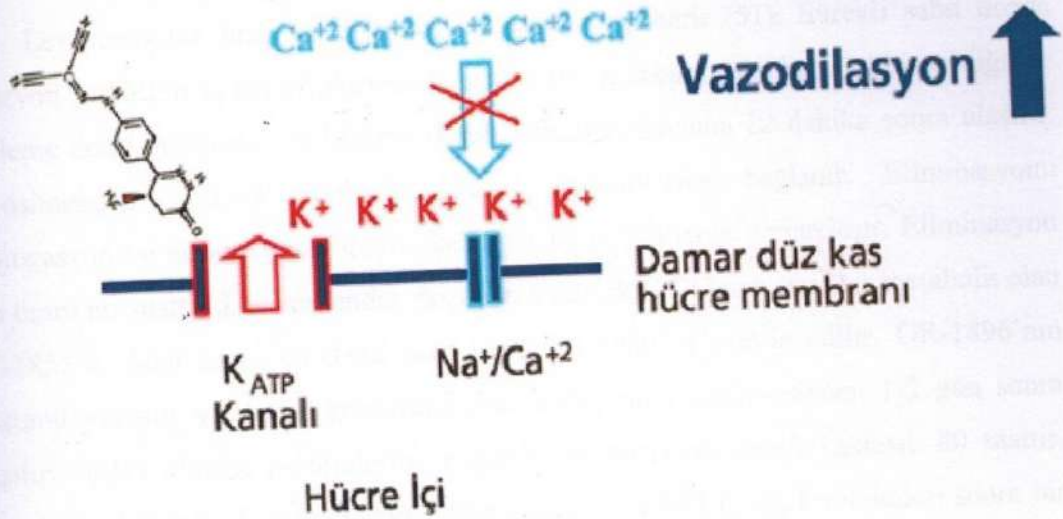
Kalsiyum varlığında levosimendan aktin ile myozin arasında oluşacak bağlantıdan sorumlu olan tropomyozini açık konuma getirir (41) (Şekil 1).

Açık konuma gelen tropomyozine doğru myozin harekete geçer (Şekil 2).

Myozin başı açık konumda bulunan tropomyozin ile birleşir ve aktin ile myozin arasında çapraz bağlar oluşur.(şekil 2) Bu inotropik etki sırasında hücre içi kalsiyum düzeyinin artmaması en önemli özelliğidir; bu sayede adrenerjik inotropiklerin 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 kontraktıl elemanlar sistolde inotropik etki sağlarken, diyastolde kalsiyum konsantrasyonu az olacağı için diyastolik gevşeme bozulmaz (42,43). Oysa, pimobendan ve diğer ilaçlarla sağlanan troponin-C'nin kalsiyuma duyarlılaşması hem sistolde hem de diyastolde olmaktadır; bu nedenle, bir yandan kontraktilite artarken diğer yandan diyastolik gevşeme bozulabilmektedir (44).

Levosimendanın vasküler etkileri

1) Levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriolar ve venöz dilatasyona neden olur (şekil 3) (45,46).



Şekil 3: Levosimendanın damar düz kas hücresindeki etki mekanizması.(47)

- 2) Koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyon yapar.
- 3) Kontraktıl performanstaki iyileşme ve vasodilatasyon, kalbin hem önyükünü hem de ardyükünü azaltır. Bu süreç miyokardın oksijen tüketimini artırmadan meydana gelir.
- 4) Koroner arterlerde dilatasyon yapıcı etkisi nedeniyle levosimendanın anti-iskemik etkisi söz konusudur (48).

İnsan miyokardında levosimendanın etkileri

- 1) Tükenmek üzere olan hücrelerde pozitif inotrop etki.
- 2) Gevşeme hızı ve gevşeme zamanını artırıcı etki.
- 3) PDE (fosfodiesteraz enzim inhibitörleri) inhibitörü olan milrinone benzer özellikler (yüksek dozda).

4) İleri evre kalp yetersizliğinde anti inflamatuvar, apoptozisi önleyici etki (dolaşımda proinflamatuvar sitokinlerin ve solubl apoptoz mediyatörlerinin azalması) (49,50).

2.2.2. Levosimendanin farmakolojik özellikleri ve eliminasyonu

Levosimendan hızlı ve doğrusal bir dağılım gösterir (51). 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, levosimendanin farmakolojik etkileri ilacın kesiminden sonra bir haftaya kadar devam eder (41). Levosimendanin 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 (52,53). Yine levosimendanin pozitif inotropik etkisi karvedilol ve felodipin gibi beta-bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinden etkilenmemiştir (54).

2.2.3. Levosimendanla İlgili Klinik Çalışmalar

1)Doz saptama çalışması

İskemik kaynaklı KY olan 151 hastada (NYHA sınıf II-IV) levosimendanin terapötik dozunu tanımlamak amacıyla tasarlanan randomize, çok merkezli bir çalışmada dobutamin, plasebo ve etanol (levosimendan çözücüsü) infüzyonuna kıyasla 24 saatlik levosimendan infüzyonunun etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 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, levosimendana 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 (55).

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. 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 (56).

3)LIDO çalışması (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe low output heart failure)

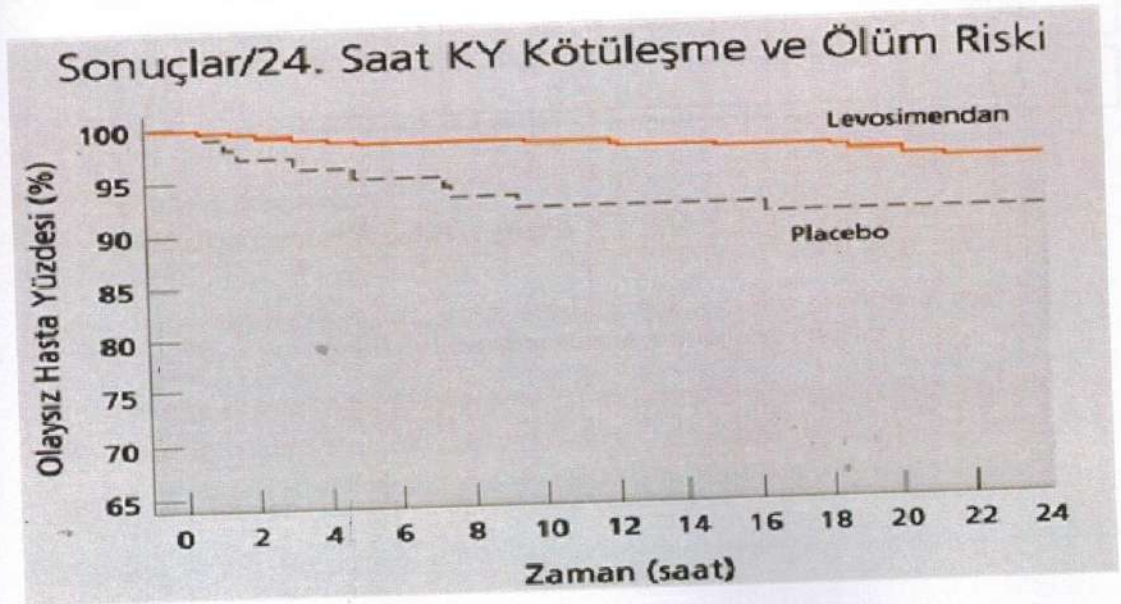
Ejeksiyon fraksiyonu <%35, kardiyak indeksi <2.5 l/dk/m², pulmoner kapiller kama basıncı >15 mmHg olan, dekompanse KY'li 203 hastanın (NYHA sınıf III-IV) alındığı uluslararası, çok merkezli randomize bir çalışmadır. Levosimendan (103 hasta) 10 dakikada 24 µg/kg yüklemeyi takiben 0.1 µg/kg/dk infüzyon 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 (57).

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. 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 tesadüfe bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (58).

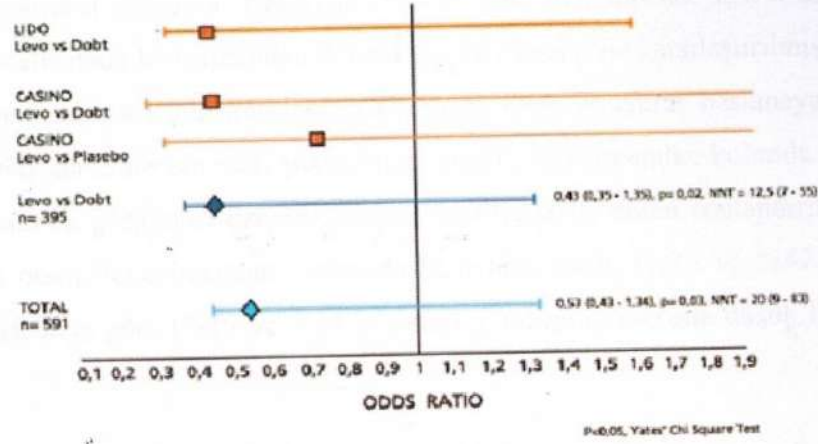
4) RUSSLAN çalışması. (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure due to an Acute Myocardial Infarct).

Akut miyokard infarktüsü sonrasındaki beş gün içinde dekompanse KY gelişen 504 hastanın alındığı çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. 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 bağlı 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). RUSSLAN çalışması, pozitif inotrop tedavisi sonucu akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin artmadığı ilk çalışmadır (59).



Şekil 4: Levosimendan uygulanan hastalarda 6. ve 24.saatteki mortalite oranları.

31. Gün Mortalite



Şekil 5: Levosimendanın 31.günde mortaliteye etkisi

Mortalite	30. Gün Mortalite Sayı (%)	180. Gün Mortalite Sayı (%)
Levosimendan	6 (% 6,1) ^a	12 (% 15,3) ^b
Dobutamin	12 (% 12,8)	30 (% 39,6)
Placebo	8 (% 8,2)	19 (% 24,7)

^a p= 0.04 vs. dobutamin

^b p=0.0001 vs. dobutamin, p=0.04 vs. plasebo

Şekil 6: Levosimendanın mortaliteye etkisi

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. Birincil sonlanma noktaları KY'nin kötüleşmesine bağlı 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 (60).

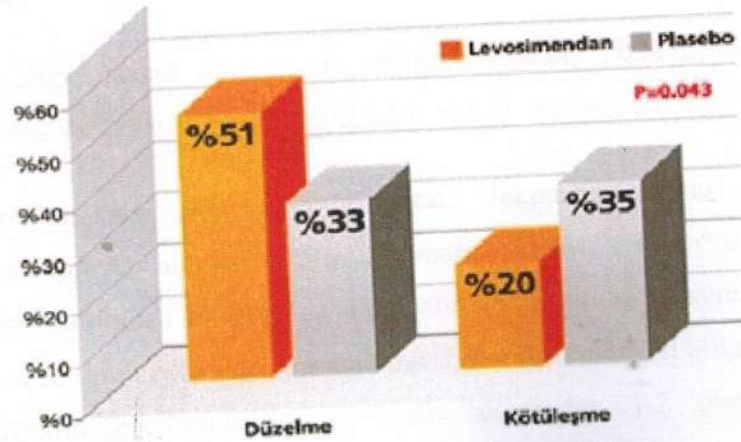
6) REVIVE çalışması (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy).

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. 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 $6-12 \mu\text{g/kg}$ yükleme sonrası, $0.1 \mu\text{g/kg/dk}$ dozunda uygulanmış ve bir saat sonunda iyi tolere edilmiş ise $0.2 \mu\text{g/kg/dk}$ 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%) (61).

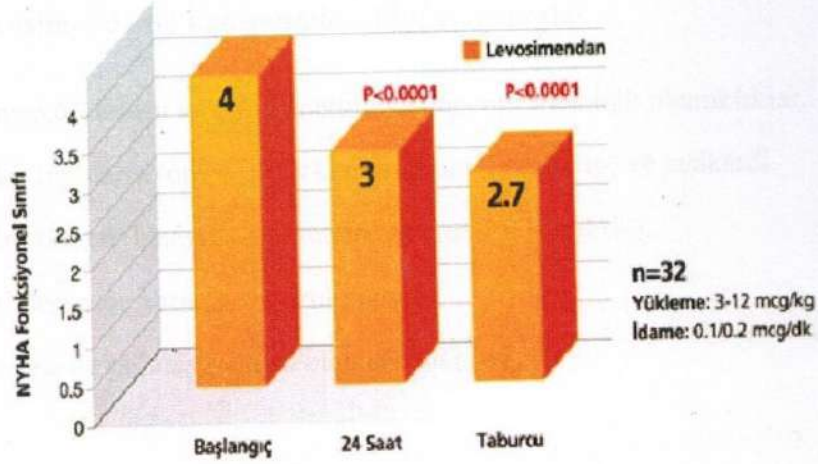
7) SURVIVE Çalışması (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support).

SURVIVE çalışması, levosimendan ile dobutamin arasında mortaliteyi karşılaştıran, 1327 hastanın katıldığı, geniş çaplı, randomize, çift kör bir çalışmadır. 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.(62)

Sonuçlar/Kalp Yetersizliğinin Düzelmeye veya Kötüleşmesi



Şekil 7: Levosimendan ile Semptomlarda düzelme



Şekil 8: Levosimendan ile NYHA sınıfında düzelme

2.2.4. Levosimendanın uygulama dozu ve etki süresi

- Yükleme Dozu: 12-24 $\mu\text{g/kg}$ (10 dakika içinde infüzyon)
- İdame dozu: 0.1 $\mu\text{g/kg/dak}$ (sürekli infüzyon)
- Hastanın uygulamaya verdiği cevap 30 ile 60 dakika sonra değerlendirilir:
- Eğer cevap aşırı olursa (hipotansiyon, taşikardi) infüzyon hızı 0.05 $\mu\text{g/kg/dak}$ olarak azaltılabilir veya infüzyon kesilebilir.
- Eğer başlangıç idame dozu tolere edilirse ve daha fazla bir hemodinamik etki gerekli görülürse infüzyon hızı 0.2 $\mu\text{g/kg/dak}$ olacak şekilde artırılabilir.

Ciddi kronik kalp yetmezliğinin akut dekompanseasyonu durumunda infüzyona 24 saat süreyle devam edilir. Levosimendanın reabsorbsiyon sonrası N-asetil transferaz tarafından oluşturulan metaboliti OR-1896 uzun süre aktiftir. Bu levosimendanın uzun süreli etkisinden sorumludur. OR-1896 infüzyon bitiminden 2 gün sonra yavaş bir şekilde pik yapar. İnfüzyonunun bitiminden 1-2 gün sonra pik yapmaya başlar ve yarılanma ömrü yaklaşık 80 saattir. Bu nedenle hastalarda hemodinamik etkiler infüzyon sonrası 9 güne kadar gözlenebilir (63).

2.2.5. Levosimendanin kontrendike olduğu durumlar

- Ventrikül doluşu ve çıkışını etkileyen önemli mekanik tıkanıklıklar.
- Ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı <85 mmHg) ve taşikardi.
- Ciddi böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 ml/dk).
- İleri derecede karaciğer bozukluğu.
- Torsade de pointes öyküsü olan hastalar (64).

2.2.6. Levosimendanin yan etkileri

- Baş ağrısı (%8.7) (65).
- Hipotansiyon (%6.5) (65).
- Ventriküler taşikardi (%25 ve %17) (REVIVE Çalışması)
- Atriyal fibrilasyon (%8 ve %2) (REVIVE Çalışması)

2.3. DOKU DOPLER GÖRÜNTÜLEME

Ekokardiyografi, kalbin çoğu-yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler eko-kardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılsa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku dopler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. ilk olarak 1989'da tarif edilmiştir (66). Konvansiyonel dopler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar

hareketleri filtre edilmektedir. Doku oppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (67). Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli doku Doppler (RDD): iki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (68). Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (69).

2. Pulsed wave doku Doppler (PWDD): Sample volüm miyokardda incelenen segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı nyquist limitleri -20 cm/sn ile +20 cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (69).

2.3.1. Normal pulsed wave doku dopler paterni(PWDD)

Pulsed wave doku Doppler tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Pulsed wave doku doppler tekniği de konvansiyonel doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anterior septum ve posterior duvarın

kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (70).

Pulsed wave doku Doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır.

1- izovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (71). İzovolümik kontraksiyon PWDD ile bölgesel olarak değerlendirildiği için "Bölgesel İVK" olarak ifade edilir.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sa) semilüner Kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PWDD ile üç dalga kaydedilir;

1- izovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PWDD ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı Bölgesel "İVR" olarak isimlendirilir. Bölgesel İVR zamanı (İVRZ), mitral akımdan ölçülen global İVRZ'den daha kısadır; çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel İVRZ global

İVRZ'den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel İVRZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (72).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E') apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. E' dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E' dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup ön yükten kısmen bağımsızdır (73-76). Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PWDD ile kaydedilen E' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokardda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A') oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (70). A' dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple PWDD ile elde edilen A' dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar. Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S' hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak S' değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E' hızı ise bazal segmentlerde 14.3 ± 3.6 cm/sn ile posteriorda en yüksek ve 11.5 ± 2.6 cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A' hızı bazal segmentlerde 11.6 ± 2.6 cm/sn ile yine posteriorda en yüksek ve 9.5 ± 2.4 cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (69).

Pulsed wave doku Doppler yöntemi ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokardiyal tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilir. İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve ark. (74) yaptıkları çalışmada, koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde E' hızı ve E'/A' oranı küçülmüş, bölgesel IVRZ uzamış olarak bulunmuştur. Miyokardiyal iske mi veya canlılığın belirlenmesi amacı ile yapılan stres ekokardiyografinin değerlendirilmesinde de PWDD tekniğinden yararlanılmıştır. Dobutamin infüzyonu ile S', E' ve A' hızlarında elde edilen artışın, iskemik segmentlerde iskemisi olmayan segmentlere göre daha az olduğu görülmüştür. Canlılığını kaybetmiş segmentlerde ise miyokardiyal hızlardaki artış çok daha düşük olmuştur. Sonuç olarak, stres ekokardiyografi sonuçlarının sağlıklı bir şekilde yorumlanmasına PWDD'nin katkısı olduğu gösterilmiştir (75). Koroner arter hastalarında balon anjiyoplasti öncesi ve sonrasında PWDD ile miyokardiyal hızlar değerlendirilmiştir. Balonun şişirilmesi sırasında önemli ölçüde azalan sistolik ve diyastolik miyokardiyal hızlar ve ters dönen E'/A' oranı, revaskülarizasyon sonrası tekrar normal değerlere dönmüştür. Buradan revaskülarizasyonun sonuçlarının değerlendirilmesinde de PWDD'den yararlanılabileceği sonucu çıkarılmıştır (77). E' hızının, erken diyastolde sol ventrikül basınç azalma hızı ile doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da E' hızının direkt olarak sol ventrikül relaksasyonu ile ilişkili olduğu anlamına gelmektedir (78). E' hızı, atriyal fibrilasyon varlığında dahi sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesinde değerli bulunmuştur (79). Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S' değerleri, segmenter sistolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. iskemik kalp hastalıklarında bölgesel sistolik fonksiyon bozukluğu PWDD ile belirlenebilir. S' hızı infarkt alanlarında daha düşük bulunmuştur (80). İnfarkt oluşmayan iskemik segmentlerde de S' değerleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalığı veya hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S' değerleri düşük bulunmuştur.

3. MATERİYAL VE METOD

Hasta seçimi ve çalışma planı

Çalışmamıza 2010 Ocak-2010 Haziran ayları arasında maksimum medikal tedavi (diüretik, angiotensin converting enzim inhibitörü (ACE-I), β -Blokör ve/veya spiranolakton) alıyor olmasına rağmen dekompanse iskemik kalp yetmezliği nedeni ile koroner yoğun bakım ünitesi (KYBÜ)*de yatan fonksiyonel kapasitesi düşük NYHA evre 3-4 kalp yetmezliği ve ağır sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) $<45\%$ hastalar alındı. Çalışmadan dışlama kriterleri: ciddi aritmi, ekokardiyografide 2+ ve üzerinde mitral yetmezlik, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü (<8 hafta) karaciğer yetmezliği (transaminazlar >200 mg/dl), renal yetmezlik (kreatinin >2 mg/dl), günlük idrar volümü <600 cc, akut veya kronik enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar, dilate, restriktif veya kapak hastalıklarına bağlı kardiomyopati, sistolik tansiyon arteriyalin <90 mm-Hg olması.

Tüm hastalarımızın hastahaneye yatışlarından sonra ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, elektrokardiyografileri (EKG) çekildi, Levosimenden tedavisi öncesi tam kan sayımları, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, BNP düzeyleri değerlendirildi.

Levosimenden $0.05 \mu\text{g/kg/dak}$ dozunda bolussuz olarak 48 saat boyunca infüzyon şeklinde uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 72 saat sonra transtorasik ekokardiyografi, doku dopler ekokardiyografileri yapıldı ve serum BNP düzeylerine bakıldı.

Çalışmamız, hastanemizin etik kurul onayı ve tüm hastalarımızın aydınlatılmış onamı alınarak yapılmıştır.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalar 2,5 Mhz prop kullanılarak, sol later dekubitis pozisyonunda m-mod, 2 boyutlu doppler ve doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. (GE Vingred, Vivid 7, Horten, Norway). Sol ventrikül boyutları ve duvar kalınlıkları Amerikan Ekokardiyografi Birliği önerilerine göre M-mod ekokardiyografi ile ölçüldü. Sol ventrikül sistol sonu, diyastol sonu çapları ve ejeksiyon fraksiyonu modifiye simpson metoduyla hesaplandı. Sağ ventrikül sistol sonu çapı m-mod kullanılarak parasternal uzun eksen görüntüsünden ölçüldü. Pulmoner arter basıncı (PAB), Bernoulli eşitliği kullanılarak devamlı dalga (CW) doppler görüntülemeyen tahmin edildi. TAPSE (triküspit kapağın anüler plan sistolik yer değiştirmesi), triküspit kapak ile sağ ventrikül serbest duvar kavşagından, apikal 4 boşluk görüntüsünden M – mod kullanılarak ölçüldü ve sistol sırasındaki maksimum yer değiştirme değerlendirildi. Planimetrik yöntem, sağ ventrikülün sistol ile diastol sonu alanları hesaplandı [(diyastol sonu alan- sistol sonu alan)/ diastol sonu alan] x 100. Pulmoner akım, akım akselerasyon zamanı (PAT), basınç akımı (PW) doppler görüntüler üzerinden pulmoner akımın başlangıç noktası ile pik noktası arasındaki zaman aralığı olarak ölçüldü. Pik erken (E) ve geç (A) diastolik mitral ve triküspit anüler akımlar analiz edildi.

Doku doppler ekokardiyografi

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde pulsed- wave örnekleme volumü mitral annulus – septal bileşke ve mitral annulus lateral duvar bileşkesine konularak bazal, mid ve apikal bölgelerde uygun doku doppler traseleri alındı ve sırasıyla IVV, Sa, akselerasyon zamanı ölçüldü bu parametrelerden IVA hesaplandı. IVA EKG'deki R dalgasının pikinden hemen önce ortaya çıkan ve doku doppler trasesindeki sistolik dalganın önünde yer alan dalganın maksimum hızının, zirve hıza ulaşmaya kadar geçen zaman aralığına bölünmesi ile hesaplandı. (IVA =IVV/AT). Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için ise aynı değerlendirme triküspit kapak lateral anulusundan yapıldı (pik erken (Ea) ve geç (Aa) diyastolik mitral ve triküspit anüler akımlar analiz edildi. MPI izovolumetrik kasılma

zamanı (IVCT) ve izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesiyle hesaplandı. Bütün ölçümler ardışık üç siklus ve bu üç siklusun ortalamaları kaydedildikten sonra hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırmada parametrik test koşullarının sağlandığı durumlarda bağımlı grüplarda Fe testi parametrik test koşulları sağlanmadığında Wilcoxon testi ile, korelasyonlar ise spearman testi ile değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ alındı. Korelasyonlar istatistiksel analizler Epi Info Version 3.5.1 kullanılarak yapılmıştır.

BİYOKİMYASAL ANALİZ

Serum BNP düzeyi sandviç immunfloresan tekniği ile ful otomatik Advia-Centavur Cp makinasında ölçülmüştür.

4. BULGULAR

Çalışmamamıza 21 erkek (%70), 9 kadın (%30) olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Erkeklerin yaş ortalaması 61.4 ± 9.9 , kadınların yaş ortalaması 72.2 ± 9.1 idi. On iki hastanın diabetes mellitusu (%40) 19 hastanın hipertansiyon hastalığı (%63.3) vardı.

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Hasta ortalaması n(30)
Yaş(yıl)	64.67 ± 10.79
Cinsiyet (erkek/kadın)	21/9
SAB (mmHg)	115.7 ± 7.39
DAB (mmHg)	69.3 ± 5.79
Nabız dakika sayısı (atım/dak)	69.7 ± 3.48
Total kolesterol (mg/dl)	188.11 ± 38.26
LDL kolesterol (mg/dl)	113.43 ± 38.56
HDL kolesterol (mg/dl)	50.11 ± 10.69
Trigliserid (mg/dl)	106.89 ± 55.11
Hemoglobin	12.72 ± 1.60
Hematokrit	37.59 ± 4.65
Üre (mg/dl)	48.70 ± 11.86
Kreatinin (mg/dl)	1.13 ± 0.28
NYHA class	3.5 ± 0.4
İlaç tedavileri	
Diuretikler	30 (%100)
ACE inhibitörleri	30(%100)
Beta blockerler	25 (%83.3)
Spiranolactone	22(%73.3)

SAB:sistolik arteriyel basınç DAB: diastolik arteriyel basınç LDL:düşük dansiteli lipoprotein HDL: yüksek dansiteli lipoprotein NYHA: Newyork heart association ACE: Anjiotensin converting enzim

Tedavi sonrası hastalarda klinik olarak anlamlı iyileşme görüldü bunun göstergesi NYHA klasifikasyonunda anlamlı düzelmenin görülmesidir ($p<0.0001$); ayrıca hemodinamik düzelmeye paralel olarak BNP'de de anlamlı düşüş görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Levosimendanın klinik bulgu ve BNP üzerine etkisi

	Levosimendan Tedavisi öncesi	Levosimendan Tedavisi sonra	P değeri
BNP	5305.97±6616.51	2149.7±3029.87	<0.0001
NYHA	3.5±0.4	2.3±0.5	<0.0001

Tablo 8: levoimendanın sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerine etkisi

Eko parametreleri	Levosimendan tedavisi Öncesi	Levosimendan tedavisi sonrası	P düzeyi
EF (%)	32,60± 7,52	35,87± 7,43	0,000
LVED(mm)	63,93± 8,42	62,37± 8,55	0,003
LVES(mm)	53,10± 8,6	51,57± 9,31	0,026
IVS(mm)	10,07± 2,42	10,33±2,14	0,073
PW(mm)	10,08±2,21	10,20±1,79	0,434
FS(%)	0,17±0,06	0,18±0,06	0,252
E(cm/sn)	0,84±0,29	0,81±0,35	0,435
A(cm/sn)	0,63±0,23	0,75±0,28	0,001
E/A	1,59±0,91	1,33±0,92	0,025
DT (msn)	164,97±76,96	156,47±58,57	0,552
IVRT -1 (msn)	113,87±38,89	103,70± 26,45	0,152
ET (msn)	241,70±61,24	230,03± 38,97	0,228
IVCT (msn)	63,58±16,38	63,15±12,97	0,893
IVRT-2 (msn)	81,23±19,98	80,57±13,28	0,838
MPI	0,62±0,20	0,38± 0,12	0,000

LVED:left ventrikül end diyastolik çap, LVES: left ventrikül end sistolik çap, IVS: interventriküler septum, PW: posterior wall, EF: ejeksiyon fraksiyonu, FS: fraksiyone shortening, E: erken diyastolik transmitral akım hızı, A: geç diyastolik transmitral akım hızı, DT: deselerasyon zamanı, ET: ejeksiyon zamanı, IVRT: izovolumik relaksasyon time, IVCT: izovolumik kontraksiyon time, MPI:miyokard performans indeksi

Konvansiyonel ekokardiyografide sistolik fonksiyon parametrelerinden LVED ($p=0,003$) ve LVES ($p=0,026$)' de anlamlı düşüş olmuştur. Bu sistolik fonksiyonlardaki düzelmeyi gösterir. Diastolik parametrelerden A ($p=0,001$) değerindeki anlamlı artış ve E/A ($p=0,025$) değerindeki anlamlı azalış diastolik fonksiyonlarda düzelmeyi gösterir. Ayrıca ventrikül fonksiyonlarını global olarak değerlendirmeye yarayan MPI

($p=0,000$)'daki anlamlı düşüş de hem sistolik hem de diastolik fonksiyonların düzeldiğini gösterir (Tablo 8).

Tablo 9: levosimendan tedavisinin sol ventrikül doku dopler ekokardiografi parametrelerine etkisi

Doku dopler eko Parametreleri	Levosimendan tedavisi öncesi	Levosimendan tedavisi sonrası	p değeri
S (m/sn)	0,05±0,01	0,07 ± 0,02	0,001
IVV (m/sn)	0,05± 0,02	0,07±0,02	0,000
IVA (/m sn ²)	1,59± 0,45	2,26±0,38	0,000
E' (cm/sn)	0,06 ±0,02	0,08±0,02	0,001
A' (cm/sn)	0,07±0,03	0,08±0,04	0,023
E'/A'	1,08±0,71	1,10± 0,57	0,920
E/ E'	15,26± 8,08	11,84±7,90	0,002

IVA:izovolumik akselasyon, IVV:izovolumik velosite, E':mitral akımın; doku dopler ekokardiografi ile erken diyastolik akım hızı, A':mitral akımın; doku dopler ekokardiografi ile geç diyastolik akım hızı, S:mitral akım pik sistolik akım hızı.

Doku dopler ekokardiografide sistolik parametrelerden S($p=0,005$), IVV($p=0,000$) ve IVA($p=0,000$)'daki anlamlı artış ve diastolik parametrelerden E'($p=0,001$) ve A'($p=0,023$) değerlerindeki anlamlı artış doku dopler EKO ile de sistolik ve diastolik fonksiyonlardaki düzelmeyi göstermiştir(tablo 9).

5. TARTIŞMA

Optimum medikal tedaviye rağmen kronik kalp yetmezliği hastaları sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı pulmoner konjesyon ve sistemik hipoperfüzyon semptomları ile hastaneye yatmak zorunda kalırlar (81). Bu hastalar dobutamin ve milrinon gibi pozitif inotropik ajanlarla tedavi edilirler. Bu ilaçlar hemodinamik düzelme sağlar ancak kalp hızını artırır, aritmileri stimüle eder, kardiyovasküler olay riskini ve ölüm riskini artırırlar. Bu yan etki onların hücre içi kalsiyum düzeyini arttırmasından kaynaklanmaktadır. Levosimendanın da içinde bulunduğu kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar hücre içi kalsiyum düzeyini arttırmayıp kardiyak miyoflamanların kalsiyuma olan duyarlılığını arttırarak pozitif inotropik etki gösterirler, proaritmik etkileri yoktur ve kardiyak relaksasyon bozukluğu da yapmazlar (82,3,4).

Bizim hastalarımızın hepsi daha önceden bilinen iskemik kalp yetmezliği olan ve kronik kalp yetmezliği üzerine akut alevlenme geçiren hastalardı. Bu hastaların hepsi kalp yetmezliği tedavisine yönelik diüretik, ACE-i ve bir kısmı β -Blokler kullanmasına rağmen, dekompanse kalp yetmezliği gelişmişti.

İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir(74). Diyastolik fonksiyon bozuklukları sistolik disfonksiyonla birlikte olabileceği gibi tek başına da kalp yetersizliğine neden olabilir. Kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde sistolik fonksiyonlar ön plana alınmaktadır ve diyastolik fonksiyonlar gözden kaçmaktadır. Ancak diyastolik fonksiyon bozukluklarına yönelik tedavinin de önemli olduğu unutulmamalı ve eş zamanlı olarak yapılmalıdır (83,84).

Bizim hastalarımızın hepsi iskemik kardiyomiyopatisi olan ve hem diyastolik hem de sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmiş olan hastalardı.

Levosimendanın sistolik fonksiyonlar ve nörohormonal mediatörler üzerindeki olumlu etkilerini gösteren pek çok çalışma vardır (85,86,87,88). Bizim çalışmamızda tedavi öncesine göre LEVED ve LEVES'de anlamlı düşüş, LVEF'de anlamlı artış olmuştur. Bu veriler levosimendan tedavisi ile sistolik fonksiyonlarda düzelme elde ettiğimiz konvansiyonel ekokardiyografi göstergeleridir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, levosimendanın sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerinde de düzelme oluşturduğunu göstermiştir (86,89,90). Biz çalışmamızda sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını konvansiyonel ekokardiyografi ile E, A, E/A, DT, IVRT parametreleri ile değerlendirdik. Tedavi sonrasında A parametresinde anlamlı artış, E/A parametresinde anlamlı bir düşüş saptadık. Bu bulgular tedavi ile sol ventrikül diastolik disfonksiyonunun düzeldiğini gösterir. DT ve IVRT'de anlamlı bir düzelme tespit edemedik. Giovanna ve arkadaşları (86) ile parissis ve arkadaşları (91) da bizim çalışmamızda olduğu gibi E/A oranında anlamlı düşüş elde etmişler. Bu bulgular levosimendan tedavisi ile sol ventrikül diastolik disfonksiyonlarının düzeldiğini gösterir. DT ve IVRT parametrelerinde anlamlı bir düzelme elde edemedik. Yontar ve arkadaşları (87) atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan kalp yetmezlikli hastalarda Levosimendan tedavisi ile diyastolik fonksiyonlardaki düzelmeyi DT, IVRT, Vp parametreleri ile değerlendirmişler. Onların çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi DT'de düşüş olmuş ancak anlamlı bir düşüş değildir. DT diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde E/A kadar değerli bir parametre değildir. IVRT değerinde anlamlı bir düşüş elde edememizin nedeni Yontar ve arkadaşlarının (87) çalışmasında olduğu gibi EKO'yu infüzyondan hemen sonra değil de 72 saat gibi daha geç bir vakitte yapmış olmamız olabilir.

Şuana kadar Levosimendanın sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine etkisini doku doppler ile değerlendirmek için yapılan çalışmalarda genelde S parametresi kullanılmıştır (92,93). Biz çalışmamızda S parametresine ek olarak IVV ve IVA parametrelerini de kullandık. IVA ventrikül miyokardının izovolumik kontraksiyonu sırasındaki kontraktıl güçteki değişimi yansıtır. IVA preload ve afterload değişikliklerinden etkilenmeyen güvenilir bir sistolik parametredir ve pekçok çalışmada noninvaziv, kolay uygulanabilen, güvenilir bir parametre olarak değerlendirilmiştir.

(94,95). Çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki düzelmenin doku dopplerde göstergesi olan S,IVV ve IVA parametrelerinde anlamlı düşüş olmuştur.

MPI sistolik ve diyastolik zaman aralıklarını içeren, ventrikül performansını tümüyle ifade etmek amacıyla tasarlanmış bir parametredir (96). Bizim hastalarımızda tedavi sonrası MPI değerinde anlamlı düşüş oldu. Bu da hem sistolik hem diastolik fonksiyonlarda anlamlı düzelmenin göstergesidir.

Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını doku dopplerin E', A', E'/A' parametreleri ile değerlendirdik. E' ve A' değerlerinde anlamlı bir artış elde ettik. E' hızının erken diyastolik sol ventrikül basıncı azalma hızı ile doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiş. Bu da E' hızının direkt olarak sol ventrikül relaksasyonu ile ilişkili olduğu anlamına gelir(78). Bizim hastalarımızda E' ve A' parametrelerinde anlamlı artış oldu. Bu da doku doppler ile diastolik fonksiyonlarda anlamlı düzelmenin göstergeleri idi. Ignatos ve arkadaşları (92) ile Kasikcioğlu ve arkadaşları (93) bizim çalışmamızda olduğu gibi E' parametresinde tedavi ile anlamlı artış elde etmiştir.

Konvansiyonel ekokardiyografide erken diyastolik transmitral akım hızı ile doku doppler ekokardiyografide erken diyastolik mitral kapak akım hızının oranı olan E/E' sol ventrikül doluş basıncını değerlendirmeye yarayan yeni bir indekstir (97). Parissis ve arkadaşları (91) levosimendan ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında levosimendan grubunda E/E' parametresinde anlamlı bir düşüş elde etmişler. Duygu ve arkadaşları (90) levosimendan ile dobutamini karşılaştırdıkları çalışmalarında levosimendan grubunda da dobutamin grubuna göre daha anlamlı olmak üzere E/E' değerinde düşüş elde etmişler. Biz de bu çalışmalar ile paralel olarak E/E' parametresinde levosimendan tedavisi sonrası anlamlı düşüş elde ettik.

BNP seviyesi semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yüksektir. BNP düzeyi kalp yetmezliği semptomlarının şiddeti ve prognoz ile çok iyi korelasyon gösterir; ayrıca yüksek BNP diastolik disfonksiyonu da gösterir (98,99). Bizim hastalarımızın hepsi NHYA evre 3-4 kalp yetmezliği olan hastalardı ve hepsinin BNP düzeyi çok yüksekti. Şu ana kadar levosimendan ve dobutamin tedavisinin BNP düzeyine etkisini karşılaştıran pek çok çalışmada Levosimendan tedavisi ile anlamlı düşüş elde edildiği gibi dobutamin ile kıyaslandığında levosimendanın BNP'yi dobutamine göre daha çok düşürdüğü gösterilmiştir(86,88,91,92). Bizim hastalarımızda

da bu çalışmalarda olduğu gibi levosimendan tedavisi sonrası BNP düzeyinde anlamlı düşüş olmuştur.

KISITLAMALAR

Hasta sayımız 30 olup daha geniş bir hasta populasyonunda yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Levosimendan tedavisi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları anlamlı derecede düzelmiştir. Ayrıca hastaların klinik fonksiyonel sınıflaması ve BNP düzeylerinde önemli düzelme sağlanmıştır. Bu nedenle akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde levosimendan tedavisinin birçok bakımdan etkin olduğunu düşünölmektedir.

gösteren

7. KAYNAKLAR

1. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-833.
2. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-982
3. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Shortterm intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1541-1547.
4. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):47G-
5. 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. *Jmol Cell Cardiol*. 1995;27:1859-1866.
6. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, et al. Binding of a new Ca- sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C: a molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem*. 1994;269:28584-28590.
7. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca-sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K-channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol*. 1997;333:249-259.

8. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K (ATP) channels. *Anesth Analg*. 2000;90:5-11.
9. 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;36:1903-1912.
10. 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;23:1422-1432.
11. Francis GS. Changing the remodelling process in heart failure: basic mechanisms and laboratory results. *Curr Opin Cardiol* 1998 May;13(3):156-651.
12. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
13. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105: 897-904.
14. Adamopoulos S, Parissis J, Kremastinos D. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:517-526.
15. Okuyama M, Yamagouchi S, Nozaki N, Yamaoka M, Shirakabe M, Tomoike H. Serum levels of soluble form of Fas molecule in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1698-1701.
16. Yamagouchi S, Yamaoka M, Okuyama M, Nitoube J, Fukui A, Shirakabe M, Shirakawa K, Nakamura N, Tomoike H. Elevated circulating levels and cardiac secretion of soluble Fas ligand in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1500-1503.
17. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohormonal activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction. Report from registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1410-20.
18. Sudoh T, Kangawa K, Minamino M, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
19. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family: atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-.
20. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family: atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-39.

21. Yasue H, Yashimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-203.
22. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Ihatsu Y, Kishimoto I: Rapid transcriptional regulation and early mRNA turnover of BNP cardiocyte hypertrophy: evidence for BNP an emergency cardiac hormone against circulatory overload. *J Clin Invest* 1995; 96:1280-86.
23. Lunhner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: 1684-92.
24. Peacock WF. The B type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:243-51.
25. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002; 347: 161-7.
26. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-13.
27. Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
28. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306:1018 -22.
29. Criteria committee, New York Heart Association, inc. Diseases of the blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6th edition. Boston :Little,Brown;1964.
30. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al; ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the evaluation and Management of Heart Failure.
31. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-6.
32. Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit* 2003;3:87-94.
33. 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.
34. 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.

35. Podzuweit T, Lubbe WF, Opie LH. Cyclic adenosine monophosphate, ventricular fibrillation, and anti arrhythmic drugs. *Lancet* 1976;1:341-2
36. Yusuf S, Teo KK. Inotropic agents increase mortality in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990;82(Suppl. III)
37. 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.
38. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* 1997;88 Suppl 2:12-20.
39. 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
40. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):556-69. Review.
41. Poder P, Eha J, Sundberg S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interrelationships of intravenous and oral levosimendan in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41:365-373
42. 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.
43. 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.
44. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 1:S10-9.
45. 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.
46. 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.
47. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:49-55A

48. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997;85:23-9.
49. Katz AM et al, Proliferative signaling and disease progression in heart failure. *Circ J*,2002;66:225-231
50. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, Karatzas D, Gheorghiade M, Filippatos GS, Kremastinos DT. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 1;98(1):102-6.
51. 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.
52. Antila S, Honkanen T, Lehtonen L, Neuvonen PJ. The CYP3A4 inhibitor intraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:446-9.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515-29.

59. 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.
60. Zairis MN, Apostalatos C, Anastassiadis F, Kouris N, Grassos H, Sifaki M, et al. Comparison of the effect of levosimendan or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure. Calcium Sensitizer or Inotrope or One 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.
61. 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.
62. 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.
63. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
64. Swedish Medical Products Agency [homepage on the Internet]. Simdax (levosimendan): summary of the product characteristics.
65. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-27.
66. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
67. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-58.
68. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
69. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1143-52.
70. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 609-14.

71. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14: 85-96.
72. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81 (Suppl): 49G-57G.
73. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
74. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20: 496-505.
75. Yamada E, Garcia M, Thomas JD, Marwick TH. Myocardial Doppler velocity imaging: a quantitative technique for interpretation of Dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 806-
76. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336-
77. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DW. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1996; 132: 721-5
78. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
79. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiography* 1999; 12: 927-31
80. Fukuda K, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echo-cardiogr* 1998; 11: 841-8.
81. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002;287:628-640.
82. Hajjar RJ, Gwathmey JK. Calcium-sensitizing inotropic agents in the treatment of heart failure: a critical view. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991;5:961-965.
83. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:49-55A.

84. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:343-52.
85. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevaidis I, Panou F, et al. Effect of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006;92:1768-1772.
86. Giovanna Branzi, Gabriella Malfatto, Alessandra Villani, Francesca Ciambellotti, Miriam Revera, Alessia Giglio, Francesco Della Rosa, Mario Faccihini, Gianfranco Parati, et al. Acute effects of levosimendan on mitral regurgitation and diastolic function in patients with advanced chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2010;11:662-668.
87. Osman Can Yontar, Mehmet Birhan Yilmaz, Kenan Yalta, İzzet Tandoğan et al. Efficacy of levosimendan in patients with chronic heart failure: Does Original Investigation 2010; 10: 310-6.
88. John T. Parissis, MD, Ioannis Paraskevaidis, MD, Vasiliki Bistola, MD, Dimitrios Farmakis, MD, Fotios Panou, MD, Kallirrhoe Kourea, MD, Maria Nikolaou, MD, Gerasimos Filippatos, MD, and Dimitrios Kremastinos, MD. Effects of Levosimendan on Right Ventricular Function in Patients With Advanced Heart Failure (*Am J Cardiol* 2006;98:1489–1492).
89. Jörgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, Ricksten SE. Effect of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload condition safter aortic valve replacement for aortic stenosis. 2008:1075-1081.
90. Hamza Duygu , Filiz Özerkan, Sanem Nalbantgil, Mehdi Zoghi, Adem akilli, Mustafa Akin, Cem Nazli, Oktay Ergene. Effect of levosimendan on E/E' ratio in patients with ischemic heart failure *International Journal of Cardiology* 123 (2008) 201-203
91. John T. Parissis, Fotios Panou, MD, Dimitrios Farmakis, MD, Stamatis Adamopoulos, MD, Gerasimos Filippatos, MD, Ioannis Paraskevaidis, MD, Koula Venetsanou, MS, John Lekakis, MD, et al. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96:423-426).
92. Ignatios Ikonomidis, John T. Parissis, Ioannis Paraskevaidis, Kallirhoe Kourea, Vasiliki Bistola, John Lekakis, Gerasimos Filippatos et al. Effect of levosimendan on coronary artery flow and cardiac performance in patients with advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure* 9 (2007) 1172-1177.
93. Hulya A.Kasikcioglu, Huseyin Uyarel, Zeynep Tartan, Erdem Kasikcioglu, Recep Ozturk, Nese Cam et al. Do calcium sensitizers affect right ventricular functions in patients with chronic heart failure? *International Journal of Cardiology* Volume 118, Issue 2, 31 May 2007, Pages 246-248.

94. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility. Comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation* 2002;105:1693-1699.
95. Toyono M, Harada K, Tamura M, Yamamoto F, et al. Myocardial acceleration during isovolumic contraction as a new index of right ventricular contractile function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:332-337.
96. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357.
97. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelan HA, Zoghbi WA, Quinones MA et al. Doppler tissue imaging : a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997 ;30(6):1527-33.
98. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisagana T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-832.
99. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-Natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:595-601.