

Levosimendanın atrial fibrilasyonlu ve sinüs ritmindeki hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna etkisinin karşılaştırılması

Comparison of effect of levosimendan on left ventricular ejection fraction of patients with atrial fibrillation and sinus rhythm

Osman Can Yontar, Mehmet Birhan Yılmaz, Gonca Tekin, Hasan Arslantürk, İzzet Tandoğan

Kardiyoloji Anabilim Dalı (Araş. Gör. Dr. O. C. Yontar; Doç. Dr. MB. Yılmaz; Araş. Gör. Dr. G. Tekin; Araş. Gör. Dr. H. Arslantürk; Prof. Dr. İ. Tandoğan) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140, Sivas.

Özet

Amaç. Levosimendan (LM) kardiyak kontraktiliteyi arttıran yeni kuşak bir ajandır. Diğer pozitif inotrop ajanların aksine, hücre içi kalsiyum alımını arttırmaz, böylelikle hücre içi kalsiyum aşırı artışı yaratmadığı için ilgili aritmilere de neden olmaz. Atrial fibrilasyonun(AF) kalp yetersizliğinde mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğu büyük randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, kalp yetersizliği hastalarında, atrial fibrilasyonu olan ve olmayanların LM sonrasında ejeksiyon fraksiyonlarındaki değişimi karşılaştırdık. **Yöntem.** Sol ventrikül işlev bozukluğuna bağlı akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan on altı ardışık atrial fibrilasyon hastası ile cinsiyet ve yaş uyumu olan sinüs ritmindeki on altı hasta çalışmaya alındı. AF hastaları çalışma grubu (grup A) ve sinüs hastaları kontrol grubuna (grup S) ayrıldı. Hastalara LM verildi, öncesinde ve sonrasında ekokardiyografik inceleme yapıldı. **Bulgular.** AF, kalp yetersizliğinde prognozu ve kliniği kötüleştiren bir hastalıktır. Akut kalp yetersizliğinde LM kullanımı sinüs ritmindeki hastalara sağlanan fayda ile benzer derecede fayda sağlar. **Sonuçlar.** AF, kalp yetmezliğinin insan sağlığını bozan bir özelliğidir, ve kalp hızını kontrol etme stratejileri AF tedavisinde büyük öneme sahiptir. LM, HF ve sinüs ritmi olanların yanında HF ve AF olan olgularda etkindir.

Anahtar sözcükler: Kalp yetersizliği, atrial fibrilasyon, levosimendan

Abstract

Aim. Levosimendan (LM) is a unique agent that enhances cardiac contractility. Unlike other inotropic agents, LM does not increase cellular calcium intake, so that, does not cause intracellular calcium overload and related arrhythmias. Atrial fibrillation (AF) was shown to be an independent risk factor for mortality and morbidity in large heart failure (HF) trials. HF induces AF, AF aggravates HF, and therefore they generally coexist. We conducted a study to investigate the effects of LM on HF patients with AF. **Methods.** Sixteen consecutive patients in AF and sixteen consecutive age-sex matched patients in sinus rhythm who were hospitalized for acutely decompensated HF, and decided LM administration were enrolled as study (group A) and control groups (group S). All the patients had echocardiography before and after administration. **Results.** Baseline left ventricle ejection fraction (LVEF) was poorer in AF group (mean LVEF for A: 20.4%, S: 27.3%, p:0.03), but when we evaluated LVEF after LM infusion, amount of absolute increase in both groups' LVEF values were similar as 7.4 and 6.8 points for group A and S (p=0.762). Baseline and after infusion mean values of blood pressure and average heart rate were not significantly different. **Conclusions.** AF is a debilitating feature of HF; and rate-control strategies have great importance in AF treatment. LM is effective among patients with HF and AF just as patients with HF and sinus rhythm.

Keywords: Heart failure, atrial fibrillation, levosimendan

Geliş tarihi/Received: 22 Mart 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 07 Temmuz 2009

İletişim adresi:

Dr. Osman Can Yontar, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. Email: o.canyontar@gmail.com

Giriş

Levosimendan kardiyak kontraktileti artırırken oksijen ihtiyacını arttırmayan yeni kuşak bir ajandır. Diğer pozitif inotrop ajanların aksine, hücre içi kalsiyum alımını arttırmaz, böylelikle hücre içi kalsiyum aşırı artışı yaratmadığı için ilgili aritmilere de neden olmaz [1]. Levosimendan troponin-C ile bağlanarak molekül yapısını stabilize ederek kontraktilete etkisini uzatır [2]. Yapılan çalışmalarda 24 saatlik levosimendan infüzyonunun kalp yetersizliği hastalarında kalp fonksiyonlarını düzelttiğini, semptomları iyileştirdiğini ve kısa dönem mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir [3].

Atrial fibrilasyon, kalbi mekanik fonksiyonlarında kötüleşmeye yol açan bir supraventriküler aritmidir. Elektrokardiyogramda, genliği, süresi ve şekli değişik atrium kökenli düzensiz fibrilasyon dalgaları ile kendini gösterir, ventrikül yanıtı da düzensizdir [4]. Atrial fibrilasyonun genel populasyonda prevalansı %0,4 ila 1 arası değişmekteyken, 80 yaşın üzerinde %82 e çıkar [6]. Atrial fibrilasyonun kalp yetersizliğinde mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğu büyük randomize çalışmalarda gösterilmiştir [7, 8]. Çalışmamızda, kalp yetersizliği hastalarında, atrial fibrilasyonu olan ve olmayanların levosimendan sonrasında ejeksiyon fraksiyonlarındaki değişimi karşılaştırdık.

Yöntem

Sol ventrikül işlev bozukluğuna bağlı akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan on altı ardışık atrial fibrilasyon hastası ile cinsiyet ve yaş uyumu olan sinüs ritmindeki on altı ardışık hasta çalışmaya alındı. AF hastaları çalışma grubu (grup A) ve sinüs hastaları kontrol grubuna (grup S) ayrıldı. Hastalara levosimendan verildi, öncesinde ve sonrasında ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Hastaları takip eden hekimler levosimendan uygulanmasına karar verdiler. Uygulama 1 mikrogram/kg/dk hızda başlandı, 6 saat sonrasında hasta tolere edilebiliyor ise 0,2 mikrogram/kg/dk hıza çıkılarak 24 saat devam edildi. Tüm hastaların levosimendan uygulanmadan önceki ve sonraki ekokardiyografik incelemeleri çalışma ve kontrol gruplarını tanımayan bir başka hekim tarafından yapıldı. Hastalar levosimendan aldıkları süre içinde koroner yoğun bakımda takip edildiler ve EKG, idrar miktarı ve biyokimya parametreleri açısından takip edildiler.

Ekokardiyografik inceleme elimizde bulunan cihazla (GE-Vivid 4, 3,5 MHz transducer, Wisconsin, USA) uygulama öncesi ve 24 saat sonrasında yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) Simpson kuralına göre hesaplandı [10]. Uygulama esnasında nefrotoksik ajan verilmedi ve diüretik dozlarında değişiklik yapılmadı ve intravenöz sıvı gerekmedikçe verilmedi. Hastaların diğer medikal tedavilerinde de değişikliğe gidilmedi. Çalışmaya alınan hastaların yazılı onamları alındı.

İstatistiksel Analiz:

Parametrik veri ortalamalarla (standart sapma), ve kategorik veri yüzdelerle belirtildi. SPSS 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) programı istatistiksel analiz için kullanıldı. Bağımsız parametrik Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Parametrik verilerin temporal değişimi Wilcoxon signed rank test ile kategorik veriler ise ki kare testi ile değerlendirildi. Korelasyonlar için Spearman'ın korelasyon testi kullanıldı, p değerinin $\leq 0,05$ olmasının istatistiksel anlamı ifade ettiği kabul edildi.

Bulgular

İlk ölçümlerdeki SVEF değeri AF grubunda daha düşüktü (ortalama SVEF, grup A: % 20,4, grup S: % 27,3; p:0,03). Levosimendan sonrası SVEF değerindeki mutlak artışa baktığımızda ise, bu değer grup A için 7,4 ve grup S için 6,8 puan olmak üzere benzer olduğunu tespit ettik (p= 0,762). Grupların levosimendan uygulanmadan önceki ve sonraki SVEF değerleri arasında, her grup kendi içinde değerlendirildiğinde SVEF artışında anlamlı fark olduğu görüldü (grup A: % 27,8 p= 0,000; grup S: % 34,1 p=0,001). Gruplar arasında ilk ölçülen kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında fark yoktu (sırasıyla p değerleri = 0,590; 0,508; 0,459). Uygulamadan sonra bu üç parametrenin de düşüş gösterdiğini fakat yine de gruplar arasında fark oluşmadığını gözlemledik. Ayrıca, levosimendan uygulanan hastaların idrar miktarında artış olduğu ve bu artışın her iki grupta benzer olduğu saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların karşılaştırılması.

	Atrial fibrilasyon (n=16)	Sinus ritmi (n=16)	p
Yaş (yıl)	65,7±10,2	63,2±12,9	0,549
Beta bloker	16/16	16/16	0,000
ACE-inhibitor	16/16	16/16	0,000
Digoksin	6/16	4/16	0,067
Spironolakton	16/16	14/16	0,878
Furosemid (mg/gün)	80	80	0,000
İlk sistolik kan basıncı (mmhg)	116,4±15,9	120,7±17,7	0,508
Son sistolik kan basıncı (mmhg)	112,8±14,3	117,1±19,7	0,518
İlk diastolik kan basıncı (mmhg)	72,9±9,9	75,7±10,1	0,459
Son diastolik kan basıncı (mmhg)	72,1±8,9	73,9±10,0	0,623
İlk kalp hızı (vuru/dk)	87 ±19,9	83±15,8	0,590
Son kalp hızı (vuru/dk)	73±6,7	77±5,5	0,182
İlk idrar çıkımı (ml/24 saat)	1245,0±911,4	850,7±409,6	0,159
Son idrar çıkımı (ml/24 saat)	2153,5±1424,0	1403,8±554,7	0,085

Genele bakıldığında, hastaların ilacın tolere etmede problem yaşamadığı görüldü. Sadece atrial fibrilasyonlu grupta 2 hastada kan basıncı düşüşüne bağlı semptomlar nedeniyle levosimendan uygulamasına kısa süre ara verildi. İntravenöz sıvı verimesini takiben levosimendan infüzyonuna tekrar başlandı. Bunun dışında çarpıntı ve diğer şikayet bildiren hasta olmadı.

Tartışma

AF, kalp yetersizliğini kötüleştiren ve bu hastalarda %10-30 oranında görülen bir komorbitedir [11, 12]. AF, tedavi edilebilir olmasına karşın, artmış ventrikül yanıtı miyokard enerji ihtiyacını arttırır [13, 14], gevsemeyi bozar [15, 16]. Bu yüzden hız kontrol tedavileri AF için önemlidir. Hastaların kan basıncında her iki grupta da anlamlı düşme olmasına rağmen kalp hızının artmamış olması (Tablo 1), AF gibi hız kontrolü sorun olan bir hastalıkta levosimendanın tercih edilebilir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir çalışmada, levosimendanın beta-bloker kullanan hastalarda etkinliğinin daha iyi olduğu görülmüştür [17]. Bahsi geçen çalışmanın verileri doğrultusunda, atrial fibrilasyonlu hastalarda bulduğumuz olumlu sonuçları çalışma popülasyonumuzun yüksek oranda beta bloker kullanıyor olmasına bağlı olduğu düşünülebilir. Levosimendanın atrial fibrilasyonlu hastalar için bir başka avantajı da; diğer inotropilerden ayırt edici özelliği olan düşük proaritmijenik etkinliğidir [1]. Kalp yetersizliğiyle birlikte, atrial fibrilasyon gibi sık görülen ve komplikasyonlarla izleyen ciddi bir disritmiye ek olarak bir başka ritm problemiyle karşı karşıya getirme riskinin düşük olması bizce önem taşımaktadır. Çalışma popülasyonunun küçük olması daha net sonuçlara ulaşmamıza engel olmaktadır, bu da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak, bulgularımızın ışığında, levosimendanın kalbin ejeksiyon fraksiyonunu

arttırmada hem atrial fibrilasyonlu hastalarda hem de sinüs ritmindeki hastalarda da benzer derecede etkin olduğunu düşünürüz.

Kaynaklar

1. McBride B, White M. Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1071-81.
2. Endoh M, The therapeutic potential of novel cardiotoxic agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12: 735-50
3. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; RUSSLAN Study Investigators. 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.
4. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
6. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
7. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
8. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cerè E, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57
9. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-5.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 ; 7: 79-108.
11. Stevenson WG, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 910-1.
12. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart* 1997; 78: 564-8.
13. Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, Astheimer K, Pieske B, Just H. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994; 15: 164-70.
14. Kass DA. Force-frequency relation in patients with left ventricular hypertrophy and failure. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (suppl 1): 108-16.
15. Yu CM, Sanderson JE. Right and left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure: effect of age, sex, heart rate, and respiration on Doppler-derived

measurements. *Am Heart J* 1997; 134: 426-34.

16. Komamura K, Shannon RP, Pasipoularides A, Ihara T, Lader AS, Patrick TA, Bishop SP, Vatner SF. Alterations in left ventricular diastolic function in conscious dogs with pacing induced heart failure. *J Clin Invest* 1992; 89: 1825-38.
17. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007; 297: 1883-91.