



BÖLÜM 22

İnotrop Etkili İlaçlar

Abdulkadir ARPA¹

GİRİŞ

Farklı sebeplerle gelişen ve çoğu kez yoğun bakım takibi gerektiren hipotansiyon önemli bir klinik tablodur. Hipotansiyonu ve hipoperfüzyon bulguları mevcut olan hastalarda doku perfüzyonu hızlı bir şekilde düzeltilmediğinde organlarda fonksiyon bozuklukları, multipl organ yetmezliği ve daha sonra ölüm görülebilir (1).

Yeterli sıvı verilmesine rağmen şok tablosunda olan hastalarda vazopressör, vazodilatör ve inotrop ilaçlar ile bozulmuş doku perfüzyonunun ve oksijen gereksiniminin normalleştirilmesi gerekebilir (2). Bu sebeple koroner yoğun bakımda özellikle hipotansiyon ve hipoperfüzyonun ön planda olduğu yaşamı tehdit eden klinik tablolar da inotrop ve kronotrop ilaçlar tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Kalp yetmezliği (KY) temel tedavisinde ACE inhibitörleri ve betablokerler olsa da kalp yetmezliğinin progresyonunda özellikle kardiyak adrenerjik $\beta 1$ reseptörlerdeki disregülasyon; kompanasyonda ise $\beta 2$ ve $\alpha 1$ adrenerjik reseptörler etkili olduğu göz önüne alındığında, ileri kalp yetmezliğinde inotrop ve vazopressör ajanlar kısa ve orta vadede semptomatik iyileşme amacıyla etkin kullanılmaktadır (3).

FİZYOPATOLOJİ

Damar çapına ve tonusuna etki eden ilaçlara vazoaaktif ilaçlar denmektedir. Bu ilaçlar vazokonstriktif ya da vazodilatör etki yaparlar. Bu ajanlardan vazokonstriktif etki ile sistolik kan basıncını (SKB) artıranlara vazopressör ajanlar da denilmektedir.

Vazopressörler etkilerini temel olarak adrenerjik sistem üzerinden yaparlar. Nitrik oksidasyon ile vazodilatör etki gösteren grupta ise nitroglicerine ve nitroprusid vardır. İnotropik ilaçlar ise kalp kasının kontraktilitesini artırarak kardiyak debiyi artıran ajanlara denmektedir (4). Bu grupta beta adrenerjik semptomimetik ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar vardır.

Vazoaaktif ajanların birçoğu dokulardaki belirli reseptörlere etki ederek etkinlik gösterirler. Bu reseptörler adrenerjik reseptör olarak bilinir ve semptomimetik etkileri mevcuttur. Bu reseptörlerin fizyolojik özellikleri anlaşıldığında, vazopressör ve inotrop ajanların benzer görünen ama önemli farklar içeren etkileri de daha kolay anlaşılmaktadır. Alfa ve beta olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Ek olarak, buldukları dokular ve farklı vazoaaktif ajanlara karşı affinitelerine

¹ Uzm. Dr., Bismil Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, drabdulkadirarpa@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6077-0416

Yan etkileri vazokonstrüksiyona bağlıdır. Özellikle yetersiz sıvı replasmanı yapılmış hastalarda miyokardiyal, mezenterik ve renal iskemiye yol açabilir. Bağırsak mukozası oksijenizasyonu üzerinde yüksek doz dopamine göre daha olumlu etkileri vardır (25). Potasyum düzeyinde düşüşe sebep olduğundan potasyum düzeyi yakın takip edilmelidir. Aritmi, dispne, konfüzyon, tremor, baş ağrısı yapabilir. Yaşlı popülasyonda, renal ve hepatic yetmezliği olan grupta doz ayarlaması gerekmez. Genelde 0.2-1 µg/kg/dakika dozlarında kullanılır (tablo2). Yarı ömrü 1-2 dk'dır. Gebelik kategorisi C'dir.

YENİ NESİL İNOTROPİK AJANLAR

Omecamtiv Mecarbil

Kardiyak myozin aktivatörü olan omecamtiv mecarbil, kardiyak spesifik ATPaz'ı aktive ederek oksijen tüketimini artırmadan miyokardiyal kontraktileteyi artırıp pozitif inotropik etki gösterir. Özellikle sistol süresini uzatırken harcanan güç oranını artırmaz. Diğer inotropik ajanlardan farklı olarak ATP tüketimini, kontraksiyon hızını artırmaz. Önemli bir nokta ise fosfodiesteraz aktivitesi içermemesi, diyastolik kalsiyum konsantrasyonlarını artırmamaları ve beta bloker alan hastalarda kardiyak performansı artırmalarıdır (26).

İstaroksim

Yeni bir ilaç sınıfının prototipi olan istaroksim miyosit üzerine iki yönlü etki etmektedir. Miyosit membranına bağlı Na-K-ATPaz'ı inhibe ederken, sarkoplazmik retikulumda bulunan Ca-ATPaz tip2a (SERCA-2a) pompalarını aktive eder. Bu çift yönlü etkiyle sırasıyla; sistol sırasında kalsiyum birikiminde artış ile pozitif inotropik etkiyi, diyastol sırasında sistolik kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma hızlı sekestrasyonu ile luzitropik etkiyi artırır (27).

HORIZON-HF çalışmasında düşük ejeksiyon fraksiyonlu akut KY semptomları ile hastane ya-

tışı olan 120 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların standart tedavisine istaroksimin eklenmesi ile sistolik kan basıncı artmış, pulmoner kapiller uç basınç ve kalp hızı azalmıştır. Daha yüksek infüzyon dozu (1.5 µg/kg/dk) ise kardiyak indeksi artırmış ve sol ventrikül diyastolik hacmini düşürmüştür (28).

Bu ajan bu nedenle daha çok düşük ejeksiyon fraksiyonlu akut KY semptomları ile hastaneye başvuran ve diğer birçok inotropik ajana ihtiyaç duyulan hasta grubu için geliştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Vincent JL, De Backer D. Inotrope/vasopressor support in sepsis induced organ hypoperfusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:61-74.
2. Stanchina ML, Levy MM. Vasoactive drug use in septic shock. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:673-81.
3. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1747-62.
4. Hensyl WR (ed). *Stedman's medical Dictionary*. 25th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
5. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
6. Tabae A, Givertz MM. Pharmacologic management of the hypotensive patient. In: Irwin RS, Rippe JM (eds). *Intensive Care Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:295-301.
7. Giamouzis G, Butler J, Starling RC et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DADHF) Trial. *J Card Fail* 2010;16(12): 922-30.
8. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Lowdose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebocontrolled randomised trial. *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet*. 2000 Dec 23-30;356(9248):2139-43.
9. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart.
10. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:413-17.
11. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, et al; Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 99:4A, 2007.
12. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 29:2388.

13. Rivers E, Nguyen B, Havstads S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine* 2001;345(19): 1368-77.
14. Bayram M, DeLuca L, Massie MB et al. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Anı J Cardiol* 2005;96(6A): 47G-58G.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.
16. Rauch H, Motsch J, Böttiger BW. Newer approaches to the pharmacological management of heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:75-81.
17. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010;138(3): 281-9.
18. Papp Z, Edes I, Fruhwald S et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012;159(2):82-7.
19. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012;40(2): 634-46.
20. Follath, F, Cleland JG, Just H 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(9328): 196-202.
21. Trager K, De Backer D, Radermacher P. Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug-related metabolic effects. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:271-8.
22. De Backer D, Creteur J, Silva E et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31(6):1659-67.
23. Callaway CW, Soar J, Aibiki M et al. Part 4: Advanced life support. *Circulation* 2015; 132(16) suppl: S84-S145.
24. Treggiari MM, Romand J-A, Burgener D, Suter PM, Aneman A. Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Crit Care Med* 2002;30:1334-9.
25. Hernandez G, Brunn A, Romero C, et al. Management of septic shock with a norepinephrine-based haemodynamic algorithm. *Resuscitation* 2006;66:63-9.
26. Teerlink JR. A novel approach to improve cardiac performance: Cardiac myosin activators. *Heart Fail Rev* 14:289, 2009.
27. Gheorghiade M, Blair JE, Filippatos GS, et al: Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: A randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 51:2276, 2008.
28. Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS, et al: Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: Results from the Hemodynamic, Echocardiographic, and Neurohormonal Effects of istaroxime, a Novel Intravenous Inotropic and Lusitropic Agent: A Randomized Controlled Trial in Patients Hospitalized with Heart Failure (HORIZON-HF) trial. *Am Heart J* 157:1035, 2009.