

YENİ POZİTİF İNOTROPİK ETKİLİ İLAÇLAR

Nurettin ÖZCAN* A. Uğur URAL** Gönen DENİZ**

ÖZET

Son 15 yıldan beri, kalp yetmezliğinin tedavisi kalp glikozitleri, pozitif inotropik etkili Sempatomimetik aminlerle, diüretikleri ve vazodilatörleri içermektedir. Amrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörlerinin intravenöz uygulandıklarında çok az yan etkileriyle birlikte vazodilatör ve inotropik özellikleri vardır. Bu yazıda yeni pozitif inotropik etkili ilaçların özellikleri ve klinik kullanımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Yeni pozitif inotropik etkili ilaçlar, kalp yetmezliği.

SUMMARY

NEW POSITIVE INOTROPIC AGENTS

For the last 15 years, therapy for heart failure has consisted of cardiac glycosides, Sympathomimetic amines with positive inotropic action, diuretics and vasodilators. Phosphodiesterase inhibitors such as Amrinon have both vasodilator and inotropic properties with few side effects when administered intravenously. In this article, the clinical uses and properties of the new positive inotropic agents are reviewed.

Key Words: New positive inotropic agents, heart failure.

* Gülhane Ask. Tıp. Fak. İç Hast. Bilim Dalı, Ankara

** Gülhane Ask. Tıp. Fak. İç Hast. Bilim Dalı, Ankara

*** Gülhane Ask. Tıp. Fak. Farmakoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Son yıllarda alışılmış tedaviye (digital + diüretik + diyet + istirahat) dirençli olan akut ve kronik konjestif kalp yetersizlikli (KKY) hastaların tedavisinde, yeni ilaçlar uygulamaya girmektedir. Bu konuda yeni kullanıma giren ilaçlar vazodilatörler, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve digital dışı yeni pozitif inotropik etkili ilaçlardır. Kalp glikozizlerinin supraventriküler taşiaritmiler hariç kalp yetmezliğinin tedavisinde değerleri sınırlıdır (13,14). Özellikle yaşlı hastalarda toksisiteleri sık olmakla birlikte kalp glikozitleri, sistolik fonksiyonun bozulduğu KKY'li hastaların kronik tedavisinde halen değerlerini korumaktadırlar. Bu yazıda digital grubu ilaçlardan bahsedilmeyecek, sadece yeni pozitif inotropik etkili ilaçlar incelenecektir.

Yeni pozitif inotropik etkili ilaçları şu şekilde sınıflandırabiliriz;

A- Sempatomimetik aminler

a- β 1 - Selektif Stimülasyon Yapan İlaçlar:

Dobutamin, Prenalterol, Ksamoterol (Xamoterol), TA-064

b- β 2-Selektif Stimülasyon Yapan İlaçlar:

Salbutamol, Pirbuterol

c- Karma β 1- β 2-Reseptör Stimülasyonu Yapan İlaçlar: Adrenalin, Noradrenalin, İsoproterenol

d- Dopaminerjik İlaçlar: Dopamin, Levodopa, İbopamin, Dopoksamin hidroklorit, Probutil dopamin, Bromokriptin, Fenoldopam

B- Karma İnotropik-Vazodilatör İlaçlar

(İnodilatörler, Fosfodiesteraz İnhibitörleri):

Bipiridin (bipyridine) türevleri : Amrinon, Milrinon

İmidazol türevleri: Enoksimon (enoximone), Piroksimon (proximone)

İmidazokuinazolinon (imidazoquinazolinone) türevleri: Posikor

Fenilimidazopyridin (phenylimidazopyridine) türevleri: Sulmazol.

C- Glukagon Reseptörünü Stimüle Edenler: Glukagon

SEMPATOMİMETİK İNOTROPİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMASI

Adrenerjik Reseptörler

Kalpdeki sempatik sinirler aktive edildiğinde, Noradrenalin (NA) depolardan salınır ve myokard hücre yüzeyindeki β 1-adrenerjik reseptörleri

stimüle eder. β 1-reseptörlerin stimülasyonu ile sinoatrial (SA) noddan çıkan uyarı sayısı ve buna paralel olarak kalp hızı artar, atrioventriküler (AV) ileti hızlanır; atrial ve ventriküler myokardın kontraksiyon gücü ve hızı yükselir (12).

Diğer tip β -sempatomimetik reseptör β 2 olup, bronş, kan damarları ve uterusun düz kaslarının gevşemesine sebep olur. β 2- reseptörlerin bir sub-popülasyonu da kalpte olup, bunların etkileri β 1-reseptörlerinkine benzer; şiddetli KKY'de β 2-reseptörlerin sayısı artar. β 2-stimülasyon kalp yetmezliğinde vazodilatasyon sağlarken, reseptör sayısının artması ile bir miktar inotropik etki de oluşur (7).Sempatomimetik aminler kalp yetmezliğinde şu şekilde yardımcı olurlar; β 1-stimülasyonu ile inotropik etki, β 2-stimülasyonu ile afterload'ın azalması (periferde arteriyal vazodilatasyon) ve alfa-stimülasyon ile hipotansif durumlarda basıncın korunması (7).

İnotropik Etki

β -adrenerjik stimülasyonun ikinci aracısı olan siklik AMP'nin hücre içinde artması inotropik ve kronotropik etkiye ve periferik vazodilatasyona yol açar. β -stimülanlar ve fosfodiesteraz inhibitörleri genellikle kalpte ve periferik damarlarda siklik AMP'yi artırır ve vazodilatasyona ve pozitif inotropik etkiye sebep olurlar. Bu gibi karma inotropik ve vazodilatör etkileri olan ilaçlar "inodilatörler" olarak adlandırılırlar (5, 7, 8). Bu ilaçların bazı özellikleri Tablo-I'de gösterilmiştir.

β 1-SELEKTİF STİMÜLASYON YAPAN İLAÇLAR

Dobutamin

Dobutamin direkt olarak β 1-adrenerjik reseptörlere etki eder ve güçlü inotropik etki gösterir. β 2 ve alfa reseptör etkileri de vardır. Dopamin gibi NA sahnımına sebep olmaz ve dopamin reseptörlerini etkilemez (3). Kalp debisinde belirgin artış oluşturur; arter basıncında ve kalp hızında minimal artış yapar veya etki etmez. Koroner kan akımını ve myokardın oksijen tüketimini artırır (8).

Farmakokinetik. Dobutaminin hemodinamik etki süresi kısadır ve eliminasyon yarı ömrü 2-3 dakikadır.

Doz. Standart IV dozu 2,5-10 μ gr/kg/dk. dır. İlaç, monitörizasyon altında 72 saat kadar verilebilir (12).

Endikasyonları. Tedaviye dirençli kalp yetmezliği; şiddetli akut yetmezlik (akut myokard infarktüsü (AMI), kalp cerrahisinden sonra); kardiyojenik şok; aşırı β -blokaaj

Yan Etkileri. Dobutamin ile taşikardi ve ventriküler taşiaritmiler çok yüksek dozlarda kullanılmadıkça nadirdir. Myokard oksijen ihtiyacını artırır ve iskemiye kötüleştirir (8).

TABLO I : β -STİMÜLANLARIN VE İNOTROPİK VAZODİLATÖRLERİN (İNODİLATÖR) ÖZELLİKLERİ

İlaç örneği	NE	Dobutamin (biraz β_2 etki)	Isoproterenol (biraz α etki)	Epinefrin (α_1, α_2 etki ile)	Salbutamol	Xamoterol*	Değişici, 0/++	Labetalol	Amrinon Milrinon	Dopamin Ibopamin*	β_1 agonist ve		β_2 antagonist		Karma	β_1, β_2 etki	$\beta_1 > \beta_2$	$\beta_2 > \beta_1$	$\alpha > \beta$	β_1 -stimülasyon ve β_2 etki	
											β_1 agonist ve	β_2 antagonist	α, β etki	inhipleri							
İnotropik Etki	+	++	+++	++	+			0	+												
Arteriyolar vazodilatasyon	0	+	+	+	++	0	0	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Vazokonstriksiyon	++	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kronotropik Etki	+	0/+	+++	++	+	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Kan Basıncına Etkisi	+	0/+	+SKB	0/+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Direkt kardiyotoksik Etki	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aritmi riski	+	+/++	+++	+++	+/0	0	0	0	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++
KKY'de kullanımı	+	++	0	0	+	++	++	0	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Resusitasyonda kullanılması	+	++	+/0	+/0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++ (dopamin)

+ = Artırır, 0= Etkisiz, - = Negatif etki

NE = Norepinefrin

KKY= Konjestif Kalp Yetmezliği

SKB= Sistolik Kan Basıncı

PDE= Fosfodiesteraz Enzimi

* = FDA onaylanmamıştır

(Marcus, F. (1991). Digitalis and other Inotropes. Drugs for the Heart (Opie, LH) Ch. 6, pp. 129-154. Third Edition'dan modifiye edilerek alınmıştır.)

Klinik Kullanım. Dekstroz veya serum fizyolojikle kullanılabilir, alkali solüsyonlara katılmamalıdır. Kullanım esnasında monitörizasyon ve serum potasyum kontrolü gerekir. Aşırı hipotansiyonu olmayan (ortalama arteriyal kan basıncı 70 mmHg.nin altında olmayan), sol ventrikül doluş basıncı yüksek, kalp indeksi düşük, sol ventrikül yetersizliği bulunan hastalarda seçkin ilaçtır. Dobutaminin dezavantajları şunlardır (12):

(1) Şiddetli KKY'de β_1 -reseptörlerin sayısı azalmış olduğundan, dobutamin beklenildiği kadar etkin olmayabilir,

(2) Uzun süreli dobutamin tedavisi, reseptör sayısının azalmasına sebep olabilir,

(3) Dobutamin KKY'de periferik kan akımını artırdığı ve böbrek fonksiyonunu dolaylı olarak düzelttiği halde, seçkin vazodilatör bir ilaç değildir.

Prenalterol

β_2 den daha fazla β_1 agonist etkisi vardır. IV prenalterol kalp debisini artırır ve arter basıncında fazla değişiklik olmaksızın pulmoner kapiller uç basıncını ve sistemik damar direncini azaltır (7). Koroner kan akımında ve myokardın oksijen tüketiminde artma yapar.

Ksamoterol (Xamoterol)

Selektif β_1 agonist olup, hafif ve orta KKY'lerinde pozitif inotropik etki gösterir. İlacın bazı yayınlarda, β_1 -antagonist etkisinden de bahsedilmektedir (12), bu şekliyle KKY'lerinde ölüm bildirilmiştir, bu da ajanın β -blokaj etkisiyle sinus hızında ve kalp kasılmasında inhibisyonuna bağlanmaktadır (3).

TA-064

Özellikle koroner arterlerde, ayrıca renal, mezenterik ve büyük intestinal arterlerde dilatasyon oluşturan, pozitif inotropik etkisi kronotropik etkisinden daha fazla olan, β_1 -selektif agonist bir maddedir (12).

KARMA β_1 - β_2 - RESEPTÖR STİMÜLASYONU YAPAN İLAÇLAR

Adrenalin

Karma β -stimülasyona ilaveten alfa-reseptör etkileri de vardır. Kardiyak arrest durumunda olduğu gibi kombine inotropik/kronotropik stimülasyon acil olarak gerektiğinde kullanılır. β_2 -reseptör stimülasyonu ile periferik vazodilatasyona rağmen alfa-stimülasyonun etkisi kan basıncını sürdürmede yardımcı olur. Dozu 500 μ g subkutan veya IM, 0,5-1 mg IV, 100-200 μ g intrakardiyaktır (7). Yarı ömrü 2 dk. dir. Yan etkileri taşikardi, aritmi, anksiyete, baş ağrısı, serebral hemoraji ve pulmoner ödemdir. Kontrendikasyonu myokard iskemisi (5,8).

Noradrenalin

Kardiyojenik şoklu hastalarda kalp debisinde çok fazla değişiklik oluşturmaksızın arter basıncını ve sistemik damar direncini artırır. Alfa ve β stimülatör etki gösterir. IV dozu 8-12 mgr/dk ve yarıömrü 3 dk. dir (5). Noradrenalin asıl olarak periferde alfa-reseptörleri (adrenalinden daha belirgin) ve kalpte β -reseptörleri stimüle eder. Yan etkileri baş ağrısı, taşikardi, bradikardi ve hipertansiyondur (7). Uterus kasılmalarını başlatması nedeniyle gebelikte ve myokard iskemisinde kontrendikedir.

İsoproterenol

β_2 den daha fazla β_1 agonist etki gösterir. β_2 etkilerine bağlı damar direncinde bir azalma ile birlikte kalp debisinde belirgin artış yapar. Myokardın oksijen ihtiyacını artırır ve myokard iskemisini kötüleştirir. Genellikle geçici pacemaker takılmadan önce bradikardili veya tam AV bloklu hastalarda kullanılır (12). IV dozu 0,5-10 μ gr(dk ve yarılanma ömrü 2 dakikadır. Önemli yan etkileri taşikardi, aritmi, baş ağrısı, tremor ve terlemedir.

DOPAMİNERJİK İLAÇLAR

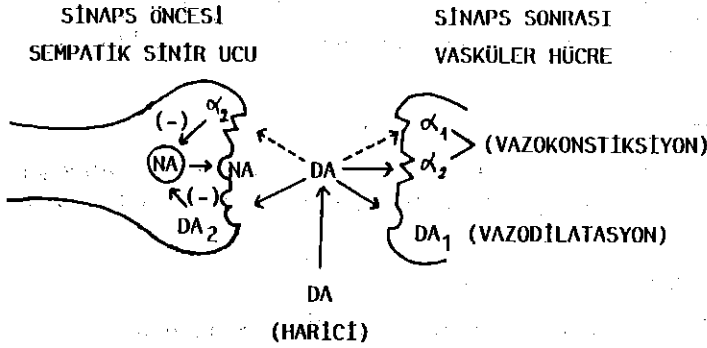
Dopamin

Katekolamin yapısında bir ilaç olup, şiddetli kalp yetmezliği ve kardiyojenik şokun tedavisinde kullanılır. Hemodinamik etkilerine birçok mekanizma aracılık eder; dopaminerjik, alfa ve β reseptörlerin aktivasyonu ve noradrenalin salınımı (tiramine benzer etki) (7, 8, 12).

Farmakoloji. DA₁ reseptörleri, alfa₁, reseptörleri ve alfa₂ reseptörleri gonglion sonrası vasküler hücrelerde ve DA₂ reseptörleri sinaps öncesi simpatik sinir uçlarında yerleşmişlerdir. Dopamin infüzyonu ile DA₁ reseptörlerin aktivasyonu renal, mezenterik koroner ve serebral damarların dilatasyonuna ve DA₂ reseptörlerin aktivasyonu ile NA salınımının inhibisyonuna sebep olur. Yüksek dozda dopamin, vasküler hücrelerdeki alfa₁ ve alfa₂ reseptörleri uyararak vazokonstriksiyona ve sinaps öncesi alfa₂ reseptörleri uyararak da NA salınımının inhibisyonuna sebep olur. Bu etkileri tiramine benzer etkilerinden farklıdır (3). Dopaminve alfa reseptörlerin sinir uçlarındaki yerleşimi Şekil -1'de gösterilmiştir.

Farmakokinetik. Dopamin oral olarak inaktiftir. IV dopamin dakikalar içinde dopamin β -hidroksilaz ve monoaminoksidaz tarafından metabolize edilir (7).

Doz. 0,5 μ gr/kg/dk dozlarında periferik dilatasyon, böbrek kan akımında, idrar miktarında ve sodyum atımında artış oluşur. 2-5 μ gr/kg/dk dozlarında kalbin β_1 -reseptörleri stimüle olur ve kalp debisinde artış ile pozitif inotropik ve kronotropik etkileri belirgin olur. 5-10 μ gr/kg(dk dozunda alfa-adrejenik reseptör aktivasyonu sonucu periferik vazokonstriksiyon ve sistemik damar direnci artar. Kan basıncı arttıkça kalp debisinde ilave değişiklik oluşmaz (5,7).



Şekil 1. Dopamin ve α reseptörlerin yerleşimleri.

Endikasyonları. Tedaviye dirençli kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, septik şok, kalp cerrahisini takiben myokard yetersizliği ve akut renal yetersizlik.

Önlemler. Alkali solüsyonlarla dilüe edilmemelidir. Kan basıncı, EKG ve idrar çıkışı sürekli olarak takip edilmelidir.

Yan Etkiler. Dopamin ventriküler aritmilerde, feokromasitomada ve siklopropan veya halojene hidrokarbonlu anesteziklerin kullanımı esnasında kontrendikedir.

Klinik Kullanım. Dopamin belirgin taşikardisi veya ileti bozuklukları olmayan, kalp debisinde artış ve bir basınç etkisi (yüksek-doza aktif etki) istenen hastalarda tercih edilir. Dopamin özellikle şiddetli kalp yetmezliğinde renal kan akımı bozukluğunda faydalıdır (7).

Levodopa

Levodopa bir dopamin ön ilacı olup, aromatik aminoasit dekarboksilaz tarafından dopamine çevrilir. Hastaların çoğunda arter basıncında veya kalp hızında belirgin bir değişiklik oluşturmaksızın kalp debisini artırır, myokardın oksijen tüketimi değişmeden kahr. Gastrointestinal yan etkileri vardır (12).

İbopamin

Dopamin reseptör agonist olup, KKY'li hastalarda pozitif inotropik etki gösterir (3).

Dopoksamin Hidroklorit

β_2 aktivitesi yanında DA_1 agonist özellikler gösterir. Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızında artış yapar (7).

Probutil dopamin

DA₁ ve DA₂ aktivite gösterir. Şiddetli KKY'de kalp debisinde artış, sistemik damar direncinde bir azalma yapar. Kalp hızında değişiklik oluşturmaz (5).

Bromokriptin

Bir ergot türevidir ve dopamin agonistidir. DA₂ agonist özellik gösterir, santral sinir sistemi üzerine olan etkisiyle sempatik aktiviteyi de azaltır (7).

Fenoldopam

Selektif DA₁ agonistidir. Pulmoner kapiller uç basıncında ve sistemik damar direncinde bir azalma ile birlikte kalp indeksinde artış yapar (12).

KARMA-İNOTROPİK-VAZODİLATÖR İLAÇLAR

(İNODİLATÖRLER, FOSFODİESTERAZ (PDE) İNHİBİTÖRLERİ)

Bu ajanlar kalp ve periferik damar düz kasında PDE enzimini inhibe ederek sıklık AMP'nin yıkımını önlerler, böylece myokard kontraktilesini artırır, periferik arteriyal ve venöz dilatasyona neden olurlar. Bu etkiler kalp hızı ve kan basıncında çok az değişikliklerle oluşur. İlave dilatör etki, myokardın oksijen tüketimindeki korunmayı açıklayabilir. Bununla birlikte myokarddaki sıklık AMP'de artış, ventriküler aritmi ihtimalini artırır.

Amrinon

Bir bipiridin (biopyridine) türevidir olup, inotropik ve vazodilatör özellikleriyle PDE inhibitörüdür. Digital, diüretik veya vazodilatörlere cevap vermeyen şiddetli KKY'li hastalarda kullanılır. AMİ veya pompa yetersizliği olan hastalarda kalp debisini artırır ve kalp hızı ve kan basıncında çok az değişikliklerle veya değişiklik oluşturmaksızın sistemik damar direncini ve pulmoner kapiller uç basıncını azaltır (1). Kronik KKY'li hastalarda oral tedavinin egzersiz toleransını düzelttiği gösterilmiştir (11). Özellikle daha önceden dobutamin veya diğer β₁-stimülanlarla tedavi görmüş veya şiddetli KKY'li hastalarda olduğu gibi β-reseptör azalması olan hastalarda kullanışlıdır (12).

Farmakoloji ve Farmakokinetik. PDE enziminin inhibisyonu ile inotropik ve vazodilatör etki sağlanabilir. Şiddetli KKY'li hastalarda vazodilatör etki daha belirgindir. IV Amrinon dolaşımında hızla dağılır, eliminasyon yarı ömrü 4 saattir (KKY'de uzar). Terapötik plazma seviyesi 3 µgr/ml'dir. Çoğu idrarla değişmeden atılır, bir kısmı metabolize olur ve bir kısmı da feçesle atılır (1, 2, 4).

Doz. IV Amrinon tedavisine 2-3 dakikalık sürede 0,75 mg/kg yükleme doz ile başlanır ve sonra infüzyona 5-10 µgr/kg/dk dozunda devam edilir. İla-

ve yükleme doz gerekirse 30 dk sonra yapılabilir. Günlük doz 10 µg/kg'ı aşmamalıdır (1). Yan etkilerinden kaçınmak için oral günlük doz 300 mg dan daha az olmalıdır.

Önlemler. Amrinon ampulleri ışıktan korunmalı ve dekstroza karıştırılmamalıdır. Doza bağlı olarak trombositopeni gözlenebilir, eğer trombosit sayısı 150,000/mm³ den aşağı düşerse ilaç azaltılmalı veya kesilmelidir (4). Sıvı dengesi, serum potasyum seviyeleri (hipokalemi yapabilir), karaciğer ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir.

Endikasyonları. Alışılmış tedaviye dirençli şiddetli KKY; akut sol kalp yetmezliği; dopamin veya dobutamin yetersiz kaldığında kardiyojenik şok ile birlikte AMI. Diğer ajanlarla aynı derecede kalp debisinde artış yaparken, sağ ve sol ventrikül doluş basınçlarını azaltmada daha etkindir (11).

Kontrendikasyonları. AMI (aritmi riski); aort ve pulmoner stenoz (vazodilatörlerdeki gibi); hipertrofik kardiyomyopati (obstrüksiyonu kötüleştirir) (1,7).

Yan Etkileri. IV kullanımesnasında ciddi yan etkilerden trombositopeni, ventriküler aritmiler, hepatotoksisite, hipotansiyon, hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Ayrıca bulantı, iştahsızlık, diyare, abdominal ağrı, ateş yüksekliği, baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi yapabilir(9).

İlaç Etkileşimleri. Amrinon ve Milrinon'un kalp debisini artırmada ve doluş basıncını azaltmada etkileri birbirine eklenir (2).

Kombinasyon Tedavisi. Amrinon digital ile (aritmi riski nedeniyle kan digoksin ve potasyum seviyelerini kontrol ederek), diüretiklerle (kan potasyumunu takip ederek), kaptopril, hidralazin gibi vazodilatörlerle ve nitratlarla (hipotansiyon durumun kontrol ederek) kombine edilebilir (1, 10). Amrinon'un inotropik-vazodilatör etkileri dobutamin, dopamin ve hidralazininki ile kombine etki gösterir.

Milrinon

Milrinon da bir bipiridin türevidir, amrinondan yaklaşık 20 kez daha güçlüdür, etki mekanizması aynıdır, vazodilatör etkisi daha belirgindir, oral uygulaması daha iyi tolere edilir. IV uygulanması ile arter basıncında ve sistemik damar direncinde bir azalma (bu azalma doza bağlıdır), kalp indeksinde ve atım hacminde bir artış oluşturur. Amrinon gibi myokardın oksijen tüketiminde bir artış oluşturmaz (9, 12). Hastaların %80'inden fazlasında idame tedavisi esnasında diüretik kullanımını gerektirecek kadar sıvı retansiyonu oluşur. Kronik KKY'li hastaların %20'sinden fazlasında ventriküler taşiaritmiler gözlenmiştir (6).

Enoksimon (Enoximone)

Enoksimon bir imidazol türevi olup, etki mekanizması diğer PDE inhibitörlerine benzer. Sistemik damar direncini belirgin olarak azaltır ve böylece periferik vazodilatasyon ve sol ventriküler çıkış direncinde azalma, sol

ventrikül fonksiyonunda düzelmeye katkıda bulunur. IV 10-30 dk da 90 mgr/kg ve oral olarak günde üç kez 50-100 mg enoksimon atım hacmi ve kalbin iş gücünde belirgin artış ve pulmoner kapiller, sağ atrial ve pulmoner arter basınçlarında azalma oluşturur (12). Gastrointestinal sisteme yan etkileri vardır. Sıvı retansiyonu ve diüretiklere ihtiyaç sıklığıdır. Özellikle akut IV tedavisi esnasında ventriküler taşiaritmilerin sıklığında bir artış gözlenir (10).

Piroksimon (Proximone)

Bir imidazol türevi olup, pozitif inotropik ve vazodilatör etkileri vardır. İnotropik etkisi enoksimondan 5-10 kez daha fazladır. Akut IV tedaviyi takiben plazma NA seviyelerinde bir azalma ve plazma renin aktivitesinde bir artış gösterilmiştir. Oral dozdan sonra pik hemodinamik etkiler 30 dk içinde oluşur ve 10 saat kadar devam eder (6, 12).

Posikor

Bir imidazokuinazolinon (imidazoquinazolinone) türevi olup, inotropik etkileri önceden uygulanan rezepin ile güçlenir ve amrinon veya milrinon gibi karbakol (carbachol) ile hemen tamamen geri çevrilir. Asıl olarak koroner vazodilatasyon oluşturur (4). Pik hemodinamik etkiler 1 saat içinde oluşur ve tek oral dozdan yaklaşık 8 saat sonraya kadar devam eder (10).

Sulmazol

Bir fenilimidazopiridin (phenylimidazopyridine) türevi olup, pozitif inotropik etkisi endojen katekolaminlerin salınımı ile oluşabilir. Hemodinamik etkileri diğer PDE inhibitörlerine benzer. Ciddi gastrointestinal yan etkiler, görme bozuklukları ve trombositopeni gözlenmiştir. Sulmazol ile tedavi gören kemiricilerde hepatik neoplazmalar tanımlanmıştır (9,10).

Ayrıca CI-914 imidazolfenil piridazinon (imidazolphenyl pyridazinone) türevi olup, PDE inhibitör özellik gösterir. Benzimidazol türevleri UD-CG 212 ve UD-CG 115 ve kuinolon (quinolone) türevi OPC 8212'nin de pozitif inotropik etkileri gösterilmiştir (12).

GLUKAGON

Pankreatik bir polipeptid olup, myokardın glukagon reseptörlerini stimüle ederek, adenilat siklaz sistemini aktive eder ve böylece pozitif inotropik etki gösterir. Genellikle 1 mg IV olarak kullanılır (12).

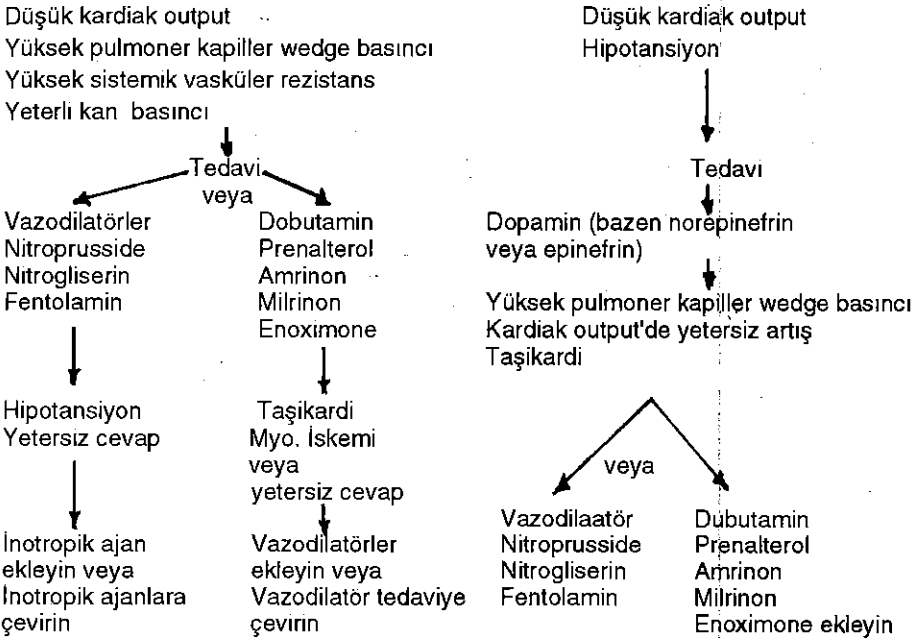
KLİNİK UYGULAMALAR

Geniş AMI ile birlikte olan akut KKY'de ve yaygın myokard hasarının bir sonucu olarak oluşan kronik KKY'de tedavinin amaçları farklıdır. Akut KKY'de sağlam myokard ve periferik dolaşım, hormonal ve metabolik değişikliklere normal olarak cevap verirken tedavinin asıl amaçları; kalp debisini artırmak, sol ventrikül doluş basıncını azaltmak ve myokard iskemisini artırmaksızın sistemik arter basıncını korumaktır. Aksine kronik

KKKY'de myokardın inotropik rezervi sınırlı olabilir ve periferik arter direnci artmıştır. Hatta, periferik dolaşımda belirgin anormallikler vardır ve kardiyak performansdaki azalmadan sorumludur. Böylece kronik KKY'deki tedavinin amacı periferik dolaşımdaki anormallikleri düzeltmektir, bu da en iyi vazodilatasyon ve bir dereceye kadar kalp uyarılması ile sağlanır, sonucunu aşırı hipotansiyonu önleyebilir (7, 12).

Şimdiye kadar anlatılan ilaçların asıl etki mekanizmalarına bakmaksızın sistemik hemodinamik etkileri birbirine benzer. PDE inhibitörleri şiddetli KKY'li hastalarda belirgin hemodinamik ve klinik düzelme oluştururlar. Bu ajanların asıl kullanım yeri akut kalp yetmezliği veya kronik KKY'nin akut alevlenmesidir. Farklı PDE inhibitörlerinin akut hemodinamik etkileri çok benzer ve verilecek ajanın seçimi yan etkilerine ve hasta toleransına bağlıdır. Akut olarak oluşan dekompanze kalp yetmezliğinin tedavisinde inotropik ajanların kullanımında genel prensipler Tablo-II'de gösterilmiştir (7, 9, 11, 12).

TABLO- II: Kalp yetmezliğinde yeni pozitif inotropik etkili ilaçların kullanımı



(William, WP (1989). Digitalis, Catecholamines and other positive Inotropic Agents. Cardiology. (William, WP). Ch. 17 Vol. 1. 23-46 dan alınmıştır).

Kronik KKY'nin uzun süreli tedavisinde yeni inotropik ilaçların rolü

tam olarak açık değildir. Levodopa ve PDE inhibitörleri şiddetli KKY'li bazı hastalarda uzun süreli klinik düzelme oluşturabilirler. Ayrıca, kronik pozitif inotropik stimülasyonun myokard metabolizması üzerine etkilerinin tanımlanması gerekir. Halen, yeni pozitif inotropik ilaçlarla uzun süreli tedavi sadece vazodilatörlere cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bottroff MB, Rutledge DR (1985) :Evaluation of intravenous Amrinone. *Pharmacotherapy*. Vol 5 No. 5; 227-236.
2. Cas LD, Metra M (1989) :Clinical Pharmacology of Inodilators. *J Cardiovasc Pharm*. 14 (Suppl. 8)p 60-71.
3. Colucci WS, Wright RF (1986): New Positive Inotropic Agents in the Treatment of Congestive Heart Failure (First of Two Parts) *New Eng J med*.Jan 30, 314 (5): 290-99.
4. Colucci WS, Wright RF (1986): New Positive Inotropic Agents in the Treatment of Congestive Heart Failure (Second of Two Parts) *New Eng W Med*. Feb 6, 314 (6): 349-358.
5. Hurst JW (1990): *The Heart*. Seventh Edition, Mc Graw Hill Co., New York, p 1762-66.
6. Leyon H (1989) : Phosphodiesterase Inhibition by New Cardiotonic Agents. *Klin Wochenschr*. 67: 605-615
7. Opie LH (1991) : *Drugs for the Heart*. Third Edition, New York Ch 6. p 129-154
8. Özcan N (1985): Kalp Yetmezliği Tedavisinde Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri*. Haziran, 5 (2): 107-115.
9. Schmitz W, Leyon H (1989) : Phosphodiesterase Inhibition and Positive Inotropic Effects. *J. Cardiovasc Pharm*. 14 (Suppl 3) S11-S14.
10. Storstein L (1988) : Non-receptor-mediated inotropic drugs. *Eur Heart J*. 9 (Suppl H) P91-93.
11. Weber KT, Jamack JS (1986) : Effects of New Inotropic Agents on exercise Performance. *Circulation*. 73 (SupplII), II-196-204
12. William WP (1989): *Cardiology*, New York.Ch 17. Vol 1, 23-46
13. Goldstein RA (1986): Clinical Effects of Intravenous Amrinone in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation*. 73 (Suppl III), III-191-194.
14. Smith TW, Braunwald E (1984) : *The Management of Heart Failure*. Braunwald E. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Second Ed.Philadelphia: WB Saunders, 503-559.