

AKUT KARDİYAK YETMEZLİKTE VE SOK DURUMLARINDA İNOTROPİK VE VAZOAKTİF DESTEK

Pozitif inotrop kalbin kasılma gücünü artıran bir ilaçtır. İnotroplar yoğun bakım ünitesinde kardiyojenik ve septik şok, anafilaksis ve kardiyak durma gibi şok durumlarının tedavisi de dahil olmak üzere çok çeşitli koşullarda uygulanır (Bkz. Bölüm 10 ve 14). Okuyucunun bu bölümü okumadan önce dolaşım ile ilgili akut dolaşım yetersizliği patolojisini (Bölüm 7) ve sıvı replasman stratejilerini (Bölüm 8) incelemesi tavsiye edilir.

Kullanım Gerekçesi

Akut kalp yetmezliği gibi düşük kardiyak debi durumlarında oksijen dağılımındaki düşüş öncelikli olarak oksijen ekstraksiyonunun artırılmasıyla telafi edilir. Fakat kritik eşik aşıldıktan sonra oksijen tüketimi oksijen stoğuna bağlı hale gelecektir. Stok tüketildiğinde, anaerobik metabolizma organ bozukluğuyla sonuçlanan laktat üretimine başlayacaktır. Organ fonksiyonunu korumak üzere kardiyak debiyi ve dokulara oksijen dağılımını arttırmak için inotrop kullanılabilir. Miyokardiyal oksijen tüketimi artabilir fakat bu durum artmış ortalama arteriyel basıncın sonucu olan gelişmiş koroner kan akışıyla karşılanmalıdır.

Akut kalp yetmezliğinde inotropların doğru uygulanıp uygulanmadığını anlamak için kardiyak debiyi (CO) etkileyen tüm faktörler göz önünde tutulmalıdır. Kardiyak debi çarpma hacmiyle çoğalan kalp hızı olarak tanımlanabilir. Çarpma hacmi kalp atışı öncesi, miyokardiyal kontraktilite ve kalp atışı sonrasıyla belirlenir. Pozitif inotrop uygulaması çarpma hacmini artırır. Kasılma kuvveti kardiyak kas dokularının uzunluğuna (Starling'in kalp kuralı) bağlı olduğundan dolayı optimum kontraktilite

elverişli ventriküler doluma bağlıdır. Bununla beraber kardiyak yetmezlikte ventrikülün fazla dolması aşırı gerilme yaratabilir ve kas dokusundaki kavramanın zayıflaması nedeniyle çarpma hacmi azalabilir. Diüretik veya dilatörle boşaltma zayıf ventrikülü olan hastalarda çarpma hacmini arttırabilir. Dolayısıyla uygun dolaşım hacminin sağlanması ve inotrop terapisine başlamadan önce en iyi sonucu verecek ventriküler dolunun belirlenmesi hayatidir.

Ventriküler dolunun ölçümü pulmoner arter flotasyon kateter ile ölçülen pulmoner arter oklüzyon basıncından (wedge basıncı) elde edilebilir. Bu sol ventriküler enddiastolik basınca (LVEDP) yakındır ama kritik hastalarda ventriküler basınç ile hacim arasındaki ilişki her zaman sabit değildir. Bu nedenle yorumlama esnasında dikkatli olunmalıdır. Çarpma hacmi ayrıca ventrikülün ona karşı pompalamak zorunda olduğu akışa karşı direnç tarafından da etkilenir. Bu artması mümkün sistemik vasküler direnç (SVR) ile noradrenalin ve diğer vazokonstriktörlerin kullanımından dolayı düşen kardiyak debiten tahmin edilebilir. Ancak gliseril trinitrat gibi bir dilatör sonucu tersine çevirebilir.

İnotroplar ve ilişkili vazoaaktif ajanlar

Tipik doz aralıkları ve inotropların uygulama detayları **Tablo 9.1.**'de listelenmiştir.

Katekolaminler

Farmakoloji

Klinik kullarımdaki inotropik ajanların çoğu endojen katekolaminler ya da yarı sentetik derivatiflerdir.

Tablo 9.1 İnotropların yönetimi

İlaç	Tipik dozlar	İnfüzyon sıvısı	Merkezi yönetim için tipik konsantrasyon
Adrenalin	Başlangıç dozu 0.05µg/kg/dk.	Sodyum klorid %0.9 veya %5 glukoz	50 ml'de 2 mg, 4mg veya 8mg
Dobutamin	2.5-10 µg/kg/dk	Sodyum klorid %0.9 veya %5 glukoz	50 ml'de 250 mg
Dopamin	2.5-5 µg/kg/dk	Sodyum klorid %0.9 veya %5 glukoz	50 ml'de 200 mg
Dopeksamin	0.5-6 µg/kg/dk	Sodyum klorid %0.9 veya %5 glukoz	50 ml'de 200 mg
Enoksimon	0.5-1mg/kg sonra 5-20 µg/kg/da	Sodyum klorid %0.9 veya enjeksiyon suyu	40 ml'de 100 mg
İzoprenalin	1-10 µg/dk	Sodyum klorid %0.9 veya %5 glukoz	50 ml'de 2 mg veya 4mg
Milrinon	10 dakikanın üstünde 50 µg/kg sonra 0.75µg/kg/dk	Sodyum klorid %0.9 veya	50 ml'de 10 mg
Noradrenalin	Başlangıç dozu 0.05µg/kg/dk	%5 glukoz	50 ml'de 2 mg, 4mg veya 8mg

Miyokardiyal kontraktilitedeki artış bu ajanların β1 tipi adrenoseptörlerdeki aktiviteleriyle üretilir. β1 reseptörlerinin uyarılması miyokardiyal hücrelerdeki adenil siklas seviyesini artırması ve adenosin-trifosfatın (ATP) siklik adenosin-monofosfata (cAMP) dönüşümünü tetiklemesiyle inotropik etki yaratır. Siklik adenosin-monofosfat etkinliği enzim fosfodiesteras ile ortadan kaldırılır.

Bu ilaçların farklı hemodinamik etkileri, bağımsız reseptörlerin (Tablo 9.2) aralığı ve bu reseptörlerin farklı yakınlıklarıyla açıklanabilir (Tablo 9.3). Katekolaminlerin kısa yarılanma ömürleri (2-3 dakika) ile tahmin edilebilir farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri vardır. Fakat uzatılmış uyarılma reseptörde düzen bozukluğuna, örn. β reseptörünün yoğunluğu ve fonksiyonunda azalma. Reseptörün hassaşı adenil siklastaki G düzenleyici proteininin önleyici formunun artmış etkinliği nedeniyle %30'a kadar düşebilir. Böylece genişletilmiş terapide

aynı tepkiye ulaşmak için yüksek dozda katekolaminlerin gerekebilir.

Advers etkiler

Aritmi inotropların özellikle yüksek dozlarda kullanımıyla ilişkilendirilir. Dopamin, dobutamin ve adrenalin hipovolemik hastalarda genel olarak dolunla düzellebilecek sinüs taşikardiye yol açar. Asemptomatik ventriküler atopik etkinlik ile diğer supraventriküler aritmi de gözlemlenmiştir. Bütün inotroplar kalbin çalışmasını artırır ve anjina, ST segment ve elektrokardiyografide T dalgası değişimleri üretebilir (ECG).

Dopamin, noradrenalin ve adrenalin her zaman merkezi boru yoluyla verilmelidir. Eğer yüzeysel uygulamaya süresinde ekstrasvazasyon oluştursa doku hipoksiye ve nekrozise yol açan kapsamlı vazokonstriksiyon ortaya çıkar. Fentolamin gibi β-engelleyici bir ilaçla lokal infiltrasyon hasarı azaltılır.

Tablo 9.2 Otonomik sinir sistemi reseptör tipleri

Reseptör tipi	Lokasyon	Aksiyon
β_1	Miyokardiyum	Artan miyokardiyal kontraktilite
	Periferel damarlar	Periferel vazokonstriksiyon
β_2	Merkezi	Periferel vazodilatasyon
	Presinaptik	Azalan miyokardiyal kontraktilite
		Azalan kalp hızı
β_1	Miyokardiyum	Artan miyokardiyal kontraktilite
		Artan kalp hızı
β_2	Bronş ve solunum yolları	Bronkodilatasyon
	Periferel damarlar	Periferel vazodilatasyon
D_1	Renal ve splanknik damarlar	Renal ve splanknik vazodilatasyon
D_2	Presinaptik	Vazodilatasyon (noradrenalin alımının inhibasyonu)

Tablo 9.3 İnotropların otonomik reseptörlerdeki etkinliği

İnotrop	Reseptör tipi				
	β_1	β_1	β_2	D_1	D_2
Adrenalin	++	+++	++	0	0
Dobutamin	+	+++	++	0	0
Dopamin	+++	++	+	+++	+++
Dopeksamin	0	0	++	++	+
İzoprenalin	0	+++	+++	0	0
Noradrenalin	+++	+++	0	0	0

İnotrop lar boluslar, merkezi venöz basınç ölçümü, aralıklı infüzyonlar veya değişen hızdaki infüzyonların uygulandığı borudan verilmemelidir. Çünkü inotropun bolusu olarak kardiyak debide veya kan basıncında ani salınımlar ortaya çıkabilir.

Adrenalin

Endojen bir katekolamin olan adrenalin, adrenal medulla, β_1 , β_2 uyarıcıları ile α reseptörleri tara-

findan boşaltılır. Adrenalinin hemodinamik etkileri uygulanan doza göre değişir: 0.04 ve 0.1 $\beta\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ arasında, β reseptör etkileri hakimdir, kontraktilite ve kalp hızını artırır pulmoner vasküler direnci (PVR) büyük ölçüde değiştirmez ya da çok az derecede düşürür. 0.1-0.2 $\beta\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'nın üzerinde β etkisi hakimdir pulmoner vasküler direnci ve kan basıncını artırır. Hız, miyokardiyal kontraktilite ve oksijen tüketimindeki artış -vasküler dirençteki

artışla beraber miyokardiyal iskemiyeye yol açabilir. Gliseril trinitrat gibi bir vazodilatörle beraber kullanılan adrenalin β etkilerini önceler ve miyokardiyal oksijen arz/talep oranını artırabilir. 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ miktarından fazla dozlarda renal ve splanknik kan akışı hayli düşer ve gastrointestinal motilite artan α etkinliğinden dolayı inhibe olur. Sonuç olarak ülserasyon ihtimali artar.

Özellikle hayati tehlikeye neden olabilecek hipotansiyona sahip hastalarda görülen miyokardiyal yetmezliklerde adrenalin inotrop olarak kullanılır. Kardiyojenik şokta α etkinliği istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Sepsiste adrenalin, noradrenalin gibi bir vazokonstriktör ile birleşir ve genel olarak kardiyak durma için kullanılır. Eğer intravenöz giriş mümkün değilse endotrakeal yoldan verilebilir. Ayrıca adrenalin anafilaksiste ve astımatik durumlarda yardımcı olabilir. Etkisi β_2 reseptörleri üzerinde bronkodilatasyon yaratır ve mast hücre duvarlarını stabilize etme özelliği yanında β etkinliği kan basıncını destekler.

Dobutamin

Dobutamin güçlü β_1 ve zayıf β_2 etkileri olan sentetik bir katekolamindir. Rasemik karışıma sahip iki isomerden oluşur: α agonist L-isomeri ile β_1 ve β_2 agonist D-isomeri. β_1 ve β_2 etkileri, birbirlerini yok eder ve etkinliği kontraktiletiyi, kardiyak verimliliği, çarpma hacmini, yüksek doz kullanımında kalp hızını arttıran saf inotropa yakın bir ajanın oluşumuna yol açar. Dobutamin yetersiz doluma sahip (basıncı düşüşe sebep olarak vücudunda yetersiz su bulunan) hastalarda şiddetli taşikardi ve belirgin hipotansiyona neden olur. Ek olarak dobutamin verilen hastaların yaklaşık %5-10'u uygun doluma sahip olsalar bile çok ağır taşikardi yaşamaktadır.

Dobutamin genel olarak, post miyokardiyal infarktüs sendromunda kullanılır ve kardiyak verimliliği, oksijen dağılımını, oksijen tüketimini artırır. Çünkü dobutaminde adrenalinin vazokonstriktör β etkinliği yoktur. Taşikardi engellendiği takdirde ventriküler perfüzyon artacak ve miyokardiyal oksijen arz/talep dengesi düzolecektir. Diğer tüm inotroplarda olduğu

gibi, kalbin artan görevi angina, ST segment, elektrokardiyografide T-dalgası değişiklikleri yaratabilir. Dobutamin ayrıca replasman hacmiyle birlikte septik şoklarda da kullanılır fakat vazokonstriktör etkinliğinin yokluğu gerekli kan basıncını sağlamak için β etkinliğine sahip ajan kullanımını gerektirir.

Noradrenalin

Noradrenalin güçlü β_1 ve α etkinliği olan bir endojen katekolamindir. 2 $\mu\text{g}/\text{dk}$ 'nin altındaki dozlarda noradrenalin aslı olarak bir β_1 agonist gibi hareket eder fakat doz bir kere 4 $\mu\text{g}/\text{dk}$ 'yi aştığı takdirde α etkinliği hakim olur ve pulmoner vasküler direnci yükselterek oksijen tüketimini artırır. İlaçın septik şoklardaki öncelikli kullanımı yüksek kardiyak debi ve sağ ventriküler ejeksiyon fraksiyonuyla birlikte vazokonstriksiyona ve sistemik vasküler direnç ile kan basıncının artmasına neden olur. Oksijen dağılımını ve tüketimini optimize etmek için dobutamin ya da adrenalin gibi başka bir inotrop ile birlikte kullanımı yaygındır.

Yüzeysel vazokonstriksiyon problemli olabilir; doku nekrozisi ile el ve ayak parmaklarının kaybiyla sonuçlanabilecek lokal iskemiyeye neden olabilir. Gliseril trinitrat parçaları gibi lokal dilatörlerin zararı azaltıldığı belirlenmiş fakat henüz ispatlanamamıştır. Diğer α reseptör agonistleri gibi mesenterik yatakların vazokonstriksiyonu splanknik iskemiyeye neden olabilir. Renal vasküler direnç artar fakat aralan kan basıncı renal kan akışını düşürür ve noradrenalin ile yoğun dolum akut renal yetmezlik riski olan hastalarda renal doz dopamine alternatif olarak renal fonksiyonu korumanın yolu olarak benimsenir. Noradrenalin her zaman merkezi borudan uygulanmalıdır; eğer ekstrasvazasyon söz konusu ise şiddetli doku hipoksisi ve nekrosis oluşumu görülebilir.

Dopamin

Bu endojen katekolamin noradrenalinin öncüsüdür. Adrenerjik (β_1 , β_2 , α) ve dopaminerjik (D1 ve D2) reseptörleri etkiler. Reseptör yerlerindeki aktivasyon derecesi uygulanan doza bağlıdır.

Dopamin her zaman merkezi çizgiden verilmelidir. Eğer periferal olarak verilmesi gerekiyorsa büyük damardan dilüte edilmiş solüsyon şeklinde verilmeli ve bölge ekstrevasiyon yönünden yakın takibe alınmalıdır.

Dopexamine

Dopexamine, potent β_2 agonizm (60-dopamine katı) içeren sentetik bir katekolamindir ancak içinde biraz β_1 , hiç α , önemli ölçüde D_1 ve orta derecede D_2 faaliyeti bulunur. Dopexamine içinde noradrenalin reuptake'i de bulundurulur.

Dopexamine sıklıkla bir "inodilatör" olarak düşünülür çünkü myokardial kasılmada ve kardiyak debide bir artış yaratacaktır ve ama aynı zamanda güçlü bir vazodilatördür. Doku perfüzyonundaki artış böbrekle ilgili, iç organlarda ilgili, kalple ilgili, akciğerlerle ilgili ve iskelette ilgili kan akışını geliştirecektir.

Isoprenaline

Isoprenaline kasılmada ve kardiyak debide, vazodilatasyon ve kalp atışında belirli bir artış sağlayarak β_1 ve β_2 reseptörlerini uyarır.

