

## İnotropik tedavide yeni yaklaşımlar

Benan Bayrakçı<sup>1</sup>, Tevfik Karagöz<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti

**SUMMAR:** Bayrakçı B, Karagöz T. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). New strategies in inotropic treatment. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 201-209.

Though human curiosity of heart is rooted in prehistoric ages, the complexity of its function, ion channels, molecular aspects and protein conformations have barely been discovered even in the present century. Circulatory failure in children is a heterogeneous group of disorders, which may be caused by congenital defects or myocardial dysfunction based on metabolic, toxic or inflammatory pathologies, which occasionally require multi-drug treatments. As our knowledge and understanding of the myocardial functions and excitation-contraction coupling increase, further strategies target interventions to highly specific perturbations of cellular function, neurohormonal pathways and genetic solutions. In this paper, our goal is to review the newest strategies and novel treatment alternatives of the inotropic era.

*Key words:* inotrope, vasopressor, pediatric, heart failure, catecholamine, circulation.

**ÖZET:** İnsanoğlunun kalbe olan ilgisi eski çağlardan beri tazeliğini korumaktadır. Kalbin ne kadar kompleks olduğu, iyon kanalları, moleküler etkileşimler ve protein yapılarının çözülmesiyle birlikte, binlerce yıl sonra yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Çocuklarda dolaşım yetmezliğinin altında anatomik, toksik, metabolik veya enflamatuvar kökenli olabilecek çok çeşitli etkenler bulunması, tedavide birden fazla ilaç kullanılarak kombine farmakoterapi uygulamasını gerektirebilmektedir. Günümüzde miyokard fonksiyonları, eksitasyon-kontraksiyon döngüsü ve kardiyovasküler regülasyon anlaşıldıkça moleküler ve mekanik hemodinamik desteğin yanı sıra nörohormonal ve hatta genetik tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir. Bu yazı ile inotropik destek için geliştirilen yeni tedavi yöntemleri ve stratejik yaklaşımlar derlenmeye çalışılmıştır.

*Anahtar kelimeler:* inotrop, vazopressör, çocuk, kalp yetmezliği, katekolamin, dolaşım.

İspanya'da bir mağarada bulunan mamut resminin içerisindeki kalp betimlemesi insanoğlunun kalbe olan ilgisinin paleolitik dönemlerden beri olduğunun belgesidir. Ancak kalbin ne kadar kompleks olduğu, iyon kanalları, moleküler etkileşimler ve protein yapılarının çözülmesiyle birlikte, binlerce yıl sonra yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Çocuklarda dolaşım yetmezliğinin altında çok çeşitli nedenler bulunması tedavide olumsuzluklara yol açabileceğinden, öncelikle ayrıntılı bir çalışmayla altta yatan nedenin saptanması, olası anatomik, toksik, metabolik veya enfektif nedenin ortaya konulması tedavinin başarısı açısından son derece önemlidir. Günümüzde hemodinamik desteğin yanı sıra nörohormonal tedavi yöntemleri de

tedavinin parçası haline almışlardır. Miyokard fonksiyonları ve kardiyovasküler regülasyon açısından özellikle 'yaş' faktörü gözönünde bulundurulmalı, hastanın yaşına göre değerlendirme yapılmalıdır. Kalp yetmezliği tedavilerine yönelik stratejiler genellikle erişkin hastalarda yapılan çalışmalara dayandırılmıştır. Oysa çocuklar küçük erişkinler değildir. Örneğin septik şoktaki erişkinlerde damar yetmezliği öncelikli problemi oluştururken çocuklarda kalp yetmezliği daha ön plandadır<sup>1-3</sup>.

Proteinlerin konformasyonel farklılaşmaları, iyon serilerinin değişimi ve protein-protein etkileşimlerinin koreografik bir düzen içerisinde kontraksiyon ve relaksasyonlar oluşturmasıyla normal kalp döngüsü gerçekleşir. Bu dengeli sistemlerin herhangi birisindeki aksama kardiyak

fonksiyon bozukluğuna yol açar. Miyokard fonksiyonlarının bozukluğunun temelinde, hücrel ve moleküler düzeyde enflamasyon, proteaz aktivasyonu, apoptozis ve adrenerjik reseptör desensitizasyonu gibi etkenler bulunur. İskemi-reperfüzyon zedelenmesi ve enflamatuvar sitokinlerin de zedelenmedeki rolü önemlidir. Bu karmaşık yollarla birlikte normal kalp fonksiyonları ve ekstasyon-kontraksiyon akış döngüsü kalp yetmezliğinin tedavisinde hedef noktaları olmuştur. Moleküler düzeyde bilgiler arttıkça reseptör agonistleri, antagonistleri, enzim inhibitörleri (fosfodiesteraz, ACE, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz) gibi klasikleşen yöntemlerin yanı sıra hücrel adezyon moleküllerini hedefleyen yöntemler de tedavi protokollerine eklenmektedir. Bugün tedavide kullanılan ajanların kalp üzerindeki etkileri ilk kez tedavide kullanıldıklarında öngörülenlerden çok daha çeşitli olmuştur. Kalp fonksiyonlarının karmaşık, ancak koreografik bir düzen içerisinde oluşu, tedavide kullanılacak moleküllerin beklenenden çok daha farklı etkilerini ortaya çıkarabilir<sup>1,4</sup>. Bu karmaşık yapıya rağmen binlerce yıllık bilgi birikimiyle “hayatta kalma” basitçe formüle edilmiştir. Hayatta kalmanın formülü dokuya oksijen ulaştırmaktır;  $DO_2 = CaO_2 \times CO$ . Dokuya oksijen ulaştırılması ( $DO_2$ ) arter kanının oksijen içeriği ( $CaO_2$ ) ve kalp debisi (CO) ile doğru orantılıdır. Kalp debisi ise atım hızı, atım hacmi ve kan basıncı ile doğru, sistemik damar direnci (SVR) ile ters orantılıdır. Pediatrik yaş grubunda şanta neden olan konjenital anatomik bozukluklardan dolayı SVR kadar pulmoner damar direnci (PVR) de önemlidir. Pulmoner kan akımının sistemik kan akımına oranı ( $Q_p:Q_s$ ) PVR and SVR ayarlamaları ile değiştirilebilir. Kalp debisini doğrudan etkileyen atım hacmi de ön yük, kasılma ve art yük ile orantılı olarak değişir. İnotroplar bu formül üzerindeki debi, hız, ön yük, ard yük, kasılma, atım hacmi, SVR, PVR ve  $Q_p:Q_s$  ile tanımlanan bütün noktalar üzerinde farklı derecelerde etki gösterirler. İnotrop ihtiyacı kalp debisinin düşük olduğu durumlarda ortaya çıkar. Kalp debisinin düşmesi klinikte solunum yetmezliği, bilinç bulanıklığı, gastrointestinal distres, oligüri/anüri, taşikardi-bradikardi, asidoz, hipertermi ve hipotansiyon gibi bulgular verir.

İnotropların kullanılmasındaki amaç yetmezlikteki kalp damar sisteminin desteklenmesidir. Endikasyonlar dört grup altında toplanabilir:

resüsitasyon, kalp pompasının yetmezliği, periferik damar sisteminin yetmezliği, oksijen sağlanması bağımlılığı (metabolik ihtiyacın çok artması)<sup>5</sup>.

Kullanılmakta olan inotropların üstünlükleri ve dezavantajları hâlâ tartışma konusudur. Pratik uygulamada, özellikle çocuk hastalarda kullanılmalarıyla ilgili kesin sınırlar konması ve öneriler yapılabilmesi için bilimsel kanıtlar yetersizdir. Çeşitli inotrop ajanların karşılaştırıldığı çalışmalar genellikle sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılabilmiş ve farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle öneriler genellikle araştırmacıların kişisel deneyimlerine dayandırılmıştır<sup>6</sup>.

### İnotropik tedavinin temel ilkeleri

*Kalbi kamçulamaktan kaçınılmalıdır:* Ön yük düzeltilmeden inotroplara yüklenmek kalp kasını kamçulamak gibidir. Kasılma fonksiyonu ancak yeterli sıvı verilmesiyle etkinleştirilebilir. Yeterli sıvının kararı deneme yanılma yöntemiyle verilir, kan basıncı artıp, hemodinami düzelecek kadar sıvı iyidir, fazlası pulmoner ödeme neden olacaktır. Kronotropik etki kalp debisi ile doğrusal ilişki göstermez; bir noktaya kadar olumludur, sonrasında aşırı hızlanmak diyastolde kalp dolumunu aksatacağı için atım hacmi dolayısıyla kalp debisi düşer. Kalbi kırbaçlayarak aşırı hızlanmaktan da kaçınılmalıdır. Katekolaminlerin birlikte kullanılması durumunda aynı reseptörleri kullandıkları için etkinlikleri artmaz, ancak yan etkiler artabilir. Dobutaminin  $\alpha$ -1 etkisi olmaması nedeniyle SVR’yi arttırmadığı ve bu özelliğinden dolayı diğerleriyle kombinasyonunun daha anlamlı olabileceği unutulmamalıdır.

*Art yüke düşürülmelidir:* Art yükü azaltan inotropların/inodilatörlerin tek başına kullanılmaları hipotansiyon durumunda risklidir.

*Farklı yollardan etkili ilaçları birlikte kullanılmalıdır:* Katekolaminler miyokard  $O_2$  tüketimini arttırırlar. Özellikle yüksek dozlarda tehlikeli yan etkileri daha belirgin hale gelebilir. Epinefrinin iskemik etkilerinin yanı sıra anti-insülin etkisine bağlı olarak, laktik asidoz ve hiperglisemi riski de vardır. Bu nedenlerle dirençli vakalarda katekolamin dozlarını çok yükseltmek yerine farklı etkiye sahip inotropları birlikte kullanmak daha akılcı yaklaşımdır. Örneğin milrinon katekolaminlere sinerjik etki yapabilir. cAMP yıkılmayınca katekolamin etkisi artar; böylece katekolamin dozu düşürülüp yan etkileri azaltılabilir.

*O<sub>2</sub> tüketimini azaltılmalıdır:* Yeterli sedasyon, analjezi, ateş-titrement-nöbet kontrolü, paralizisi, ventilasyon ve en uygun pulmoner açılma sağlanmasıyla; titreyen bir çocuğun %60 artan oksijen tüketimi azaltılmalıdır. Kalp yetmezliği sırasında yapılacak mekanik ventilasyonla solunum ve miyokard iş yükü dolayısıyla oksijen tüketimi azaltılır, koroner perfüzyon iyileşir, art yük düşer, kalp debisi artar. Akciğerin ideal hacimde olması para-alveoler kapiller direncini düşürür. Mekanik ventilatör ayarları değiştirilerek SVR ve PVR, dolayısıyla Q<sub>p</sub>:Q<sub>s</sub> ayarlamaları sağlanabilir (Tablo I).

**Tablo I.** İnotropik tedaviye yardımcı ventilatör stratejileri

Uygulama	PVR	SVR	Q <sub>p</sub> /Q <sub>s</sub>
FiO <sub>2</sub> ↓	↑	↓	↓
CO <sub>2</sub> ↑	↑	↓	↓
pH ↓	↑	↓	↓
PEEP	↑	↓	↓

PVR: pulmoner damar direnci, SVR: sistemik damar direnci, Q<sub>p</sub>/Q<sub>s</sub>: pulmoner kan akımının sistemik kan akımına oranı, FiO<sub>2</sub>: verilen havadaki oksijen konsantrasyonu, PEEP: ekspiriyum sonu pozitif basınç.

### Etki mekanizmasına göre inotropikler

*Hücre içi cAMP'yi arttıranlar:* β-adrenerjik agonistler-katekolaminler (β-reseptör üzerinden G<sub>s</sub> ile adenil siklaz aktivasyonu sonrası cAMP artışı) ve fosfodiesteraz inhibitörleri. cAMP protein kinazı aktive eder; bu da Ca<sup>++</sup> kanalları, fosfolamban ve troponin-I gibi çeşitli proteinlerin fosforilasyonuna yol açar.

*Sarkolemmal iyonları, pompaları ve kanalları kullananlar:* Dİgoksin (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pompasını baskılayarak hücre içi sodyum artışı sonrası sodyum ile kalsiyumu değiştirerek hücre içi kalsiyum artışı).

*Kontraktıl proteinlerin kalsiyum duyarlılığını arttıranlar:* Sarkoplazmik retikülüm kalsiyumunun salınmasını sağlayarak hücre içi kalsiyumu düzenleyenler.

*Çeşitli etki mekanizmaları gösteren diğer ilaçlar:* pimobendan, vesnarinone<sup>7,8</sup>.

İlk iki grup günümüz pediatrik uygulamalarında sıklıkla kullanılan pozitif inotropiklerdir. Katekolaminlerin birlikte kullanılmasının dezavantajı, aynı reseptörler üzerinden etki etmeleridir. Vazodilatasyonlu şok durumunda adrenerjik reseptörlerde “down”-regülasyon

nedeniyle adrenerjik hiposensitivite gelişebilir, prostaglandin ve NO gibi vazodilatörlerin üretimi de artmıştır. Bu faktörler katekolaminlere karşı dirence neden olur. Stres-doz steroid [hidrokortizon 50 mg/m<sup>2</sup>/gün (dört dozda), metilprednizolon 10mg/m<sup>2</sup>/gün (dört dozda)], vazopressin, tiroid hormonu (vazodilatör ve inotropik) veya mekanik dolaşım desteği (ECMO, VAD) uygulanabilir.

Bu grup içerisinde yeni denenenlerden dopeksamin kısa etkili bir dopamin analogudur. DA1 ve β2 reseptörler üzerinden etki gösterir. Pulmoner basıncı, sağ atriyal basıncı düşürür, kalp debisini arttırır. Renal kan akımını arttırabilir. Miyokard oksijen tüketimini arttırmaz. Çocuklarda deneyim vaka raporlarıyla sınırlıdır. Propilbutil dopamin DA1, DA2 reseptörlerini kullanan bir dopamin analogudur. Bromokriptin (DA2 agonist), fenoldopam (DA1 agonist) ve levodopa (dopamin “prodrug”) diğer dopaminerjik ajanlardır. Bu ajanların yan etkileri çoktur ve faydalı etkileri uzun sürmez. Kardiyak destek açısından yaygın klinik uygulama alanı bulamamışlardır. İbopamin (aktif metaboliti epinine hidrolize olarak etki gösteren dopamin agonisti) klinik çalışmaları artmış mortalite nedeniyle durdurulmuştur. CHF 1035 gibi daha yeni dopamin ajanistleri ise henüz araştırma aşamasındadırlar.

Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanılması, erişkin uygulamalarına kıyasla pediatrik yeni bir tedavi yaklaşımıdır. Fosfodiesteraz III inhibitörleri glikosidik ve katekolamin olmayan inotrop ajanlardır. Vazodilatör ve lusitropik etkinlikleri de vardır. Siklik adenosin monofosfatı (cAMP) metabolize eden fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Hücre içi cAMP artışı hücre içine kalsiyum girişini dolayısıyla miyosit kontraktilesini arttırır. Kalsiyum “re-uptake”i de cAMP bağımlıdır. Dolayısıyla sistol sonrası ortamdaki, kalsiyumun “re-uptake”ini de artırarak diastolik relaksasyonu desteklerler, yani lusitropik etki gösterirler. Bununla birlikte düşük doz beta agonistlere sinerjik etki gösterirler. Hepatik veya renal yetmezliklerde toksite riski ve trombositopeni gibi yan etkilerinin daha az oluşu nedeniyle milrinon diğer fosfodiesteraz inhibitörlerine tercih edilir olmuştur. Yarılanma ömrünün de nisbeten kısa oluşu hemodinaminin bozuk olduğu durumlarda titre edilebilmesi için avantaj sağlar. Milrinonun inotropik,

kronotropik ve vazodilatör etkileri dobutamine benzerse de yarılanma ömrü çok daha uzundur (90 dakika). Lusitropik etki gösterir. Potansiyel olarak başka teorik avantajları da vardır. Vesraninon ve amrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleriyle yapılan hayvan deneyleriyle bu tür ilaçların endotoksine bağlı sitokin stimülasyonunu (TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) zayıflattığı ve NO sentaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Fosfodiesteraz inhibitörleri antisitokin etkili immünomodülatördürler. Milrinon çocuklarda SVR ve PVR'yi azaltmaktadır<sup>9-11</sup>.

Pediyatrik kullanımda olan inotropikler cAMP'yi artırarak etki ederler. Bunu ya beta reseptör kompleksi üzerinden veya fosfodiesteraz inhibisyonu ile sağlarlar. cAMP ise çeşitli protein kinazlar üzerinden hücrede farklı etkiler oluşturmaktadır. Hücreye kalsiyum girişini ve sarkoplazmik retikülümde (SR) depolanmasını arttırmaktadır. Sonradan SR'den aşırı kalsiyum boşalması aritmilere neden olabileceği gibi ATPaz aktivitesinin artışından dolayı hücrenin oksijen ihtiyacı da artmaktadır. Bu nedenle cAMP'den bağımsız, yeni inotropik tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır<sup>12</sup>.

### Geliştirilmekte olan yeni ilaçlar

*Na<sup>+</sup> kanal aktivatörleri (DPI 201-106, BDF 9148-9198):* Na-Ca değişimi ile kontraktiletiyi artırır, aksiyon potansiyelini uzatır. Ancak, aritmojenik riski de artırır<sup>13</sup>.

*Ca<sup>++</sup> hassaslaştırıcılar:* Yeni bir inotropik ilaç grubudur. Ca<sup>++</sup>-troponin C bağlanmasını artırır, "cross-bridge" kinetiğini düzenler. Mortalite riskini arttırabilirler<sup>14</sup>.

*Pimobendan:* Ca<sup>++</sup> hassaslaştırıcı etkinin yanı sıra cAMP bağımlı fosfodiesteraz III inhibitörüdür. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi proenflamatuar sitokinleri de azalttığı düşünülür<sup>15</sup>.

*Levosimendan:* Diğer kalsiyum hassaslaştırıcılarından farklı olarak sadece sistol başında kalsiyum hassasiyeti yaptığından diastolik fonksiyonlar da korunur. Ek olarak ATP duyarlı K<sup>+</sup> anallarını açarak koroner vazodilatasyon ve kalpte ön-art yük azalması sağlar. Hücre içi kalsiyum artışına bağlı hücre zedelenmesine yol açmaz. Levosimendan uzun etkili bir inodilatördür. Sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını iyileştirir. Yirmidört saatlik infüzyonla kullanılır, infüzyon tamamlandıktan sonraki etkisi yedi güne kadar devam edebilir. Kontraktilete artışı ile birlikte vazodilatasyon

yapar. Kalp debisi ve atım hacmi artar, pulmoner kapiller "wedge" basıncı ve pulmoner arter basıncı düşer, sistemik ve pulmoner damar direnci azalır, koroner vazodilatasyon oluşur. Levosimendan yüksek afinite ile troponin-C ye bağlanır ve Ca<sup>++</sup>-troponin C kompleksini stabilize ederek kontraksiyona neden olur. Buradaki afinite, dolayısıyla hassasiyet hücre içi Ca<sup>++</sup> konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterir, dolayısıyla Ca<sup>++</sup> düzeylerinin düştüğü relaksasyon fazını zayıflatmaz, lusitropiyi bozamaz. Bir levosimendan metaboliti olan OR-1896'nın yarı ömrü çok uzundur (80 saat). Konvansiyonel inotropiklerden farklı olarak oksijen tüketimini, aritmojenik etkiyi ve nörohormonal aktiviteyi arttırmaz. İnotropik etkisinin yanı sıra anti-iskemik etkisi olan ATP bağımlı K<sup>+</sup> kanallarını açar. Bu özelliğinden dolayı da iskemik kalp açısından riskli olan konvansiyonel inotropiklere üstünlük sağlar. Levosimendan akut kalp yetmezliğinde yeni bir tedavi alternatifidir. SURVIVE ve REVIVE olarak adlandırılan iki büyük prospektif çalışma devam etmektedir, bu çalışmalardan elde edilecek verilere göre levosimendanın standart tedavi protokollerine girip giremeyeceği belli olabilir<sup>16-19</sup>.

*Vesnarinon:* Pozitif inotropik etkisini çeşitli mekanizmalarla gösterir. Fosfodiesteraz inhibitörü ve iyon kanal düzenleyicisidir. İçerdiği K<sup>+</sup> akımını yavaşlatır, Na<sup>+</sup> kanallarının açılmasını hızlandırır, fosfodiesteraz III'ü baskılar. Proenflamatuar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL6) üretimini azaltır. Doz bağımlı mortalite riski artar. Flosekuinan (arteriyovenöz vazodilatör, fosfodiesteraz inhibitörü, proenflamatuar sitokin inhibitörü) ve ksamoterol (kısmi beta 1-adrenergik agonist) çalışmalarında da mortalite yüksek bulunmuştur.

*Nesiritid:* B tipi rekombinant natriüretik peptitdir. Natriüretik, vazodilatör, diüretik ve nörohormonal etkilerinden dolayı konjestif kalp yetmezliğinde faydalı olabilir. Pulmoner kapiller "wedge" basıncını, sağ atriyal basıncı ve sistemik damar direncini azaltarak kardiyak indeksi arttırabilmektedir. Venöz, arteriyel ve koroner vazodilatasyona yol açar. İnfüzyonla kullanılır ve yarı ömrü iki dakikadır. Dakikada 0.01-0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda kullanılır. Çocuklar için doz aralığı belirlenmemiş olsa da yüksek dozlarda bile güvenle kullanılabilceğini düşündüren üç yaşında bir vakada yanlılıkla 18 kat fazla nesiritid dozu verilmesine rağmen

olumsuz etki gözlenmediği bildirilmiştir. Kardiyojenik şok ve hipotansiyon durumlarında kullanılması kontraendikedir. ABD’de son 10 yıl içerisinde FDA onayı alabilmiş tek parenteral kalp yetmezliği ilacıdır. Nesiritidin doğrudan inotropik etkinliği yoktur, kronotropik ve proaritmojenik de değildir. Konvansiyonel inotroplardan farklı olarak kardiyovasküler faydalı etkilerini gösterirken kardiyak oksijen tüketimini arttırmaz<sup>20-23</sup>.

**β-adrenerjik blokörleri:** Biyolojik bir pozitif inotropik ajan etkisi gösterir. Sistolik fonksiyonları artırırken “remodeling” gelişimini geri çevirir. Sistolik fonksiyonları arttırmasının bir yolu fetal gen programının aktivasyonunun geri döndürülmesidir. Sarkoplazmik retikülüm Ca<sup>++</sup> ATPaz geninde ve miyozin ağır zincir izoformlarının ekspresyonunda ortaya çıkan değişikliklerle sistolik fonksiyonlar artar. Ancak bu etkinin oluşması biyolojik olarak üç ay kadar bir zamana bağlıdır. Faz II çalışmalar β-adrenerjik blokerlerin bu biyolojik etkilerinin fosfodiesteraz III enzim inhibitörleriyle birlikte kullanıldıklarında farmakolojik hemodinamik etkileri arttırdıklarını göstermektedir. Fosfodiesteraz III enzim inhibitörlerinin etki alanı β-adrenerjik reseptörlerin sonrasında olduğu için enzim inhibisyonu etkisinin zayıflamasından sorumlu tutulan desensitizasyon fenomeninin β-blokaj ile geri döndürülebileceği düşünülmektedir. Ancak bu biyolojik inotropik yaklaşımın pediatri kliniğine girebilmesi için faz II çalışmalarının sonuçları ve erişkin bireylerdeki deneyimlerin beklenmesi gerekecektir<sup>24</sup>.

**Apelin:** yeni bulunan vazoaaktif bir peptiddir. APJ reseptörünün endojen ligandıdır. APJ reseptörü anjiyotensin 2 reseptörüne benzer, ancak anjiyotensin 2’yi bağlamaz. Ağırlıklı olarak kalp ve akciğerlerde görülmekle birlikte vücudun her yerinde yaygın olarak bulunsalar da henüz fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Düz kas üzerine doğrudan etki ederek vazokonstriksiyon ve pozitif inotropi yaptığı, endotele bağımlı olarak da vazodilatasyon yaptığı anlaşılmıştır. Kalp kontraktilesinin bilinen en güçlü stimülatörlerinden birisidir. Adipoz endokrin, sıvı hemostazi, susama hissinin düzenlenmesi ve immün yanıtta da rol aldığı düşünülmektedir. Pozitif inotropik tedavi için iyi bir tedavi alternatifi olabilecek gibi gözükmektedir, bu yönde çalışmalar devam etmektedir<sup>25,26</sup>.

**Enerji inotropisi:** İskemi sonrası glukoz, insülin, potasyum (GIK) kullanılarak yapılan metabolik desteğin kalp kasının performansını arttırdığı

ve prognozu iyileştirdiği bilinmektedir. Glukoz, insülin infüzyonunun yağ asidi metabolizmasını yavaşlatarak dolaşan yağ asidi ve metabolitlerini azalttığı, böylece iskemik kalpte substrat olarak kullanılmadıklarından, aneorobik yolla metabolize olabilen glukozun substrat olarak tercih edilerek glikolitik ATP sağlandığı sanılmaktadır. Ancak hâlâ bu tedavinin pozitif inotropik etkisi gösterilememiştir.

Miyokard tarafından metabolize edilebilen tek amino asit glutamat’tır. Normal şartlarda, amino asitler kalbin enerji ihtiyacının sadece %5’ini karşılar. Ancak iskemik kalpte glutamat ve aspartatın enerji için tercih edilebileceği düşünülmektedir. Kardiyojenik şokta glutamat ve GIK kombinasyonunun hemodinamiyi hafifçe düzeltebildiği gösterilmiştir.

Pirüvat enerji için gerekli Crebs döngüsüne substrat olarak girer. Pirüvat pek çok moleküler etkinliğe sahiptir. İnorganik fosfatın redüksiyonu, hücre içi pH’nın düzenlenmesi, sitozolik redoks ve antioksidatif etkileri inotropik özelliği oluşturan nedenler olarak düşünülse de asıl inotropik etkisini miyokard enerjisini arttırarak gösterdiği tahmin edilmektedir. Artmış fosforilasyon potansiyeli ile birlikte SR kalsiyum pompasına termodinamik bir itici güç sağlar. ATP hidrolizinden ortaya çıkan serbest enerjiyi arttırdığı da son zamanlarda fark edilebilmiştir. SR kalsiyum deposunun artması kalsiyumun çokça salınabilmesine ve böylece kontraktil proteinlerin daha çok uyarılmasına dolayısıyla artmış sistolik performans ve azalmış diyastolik kalsiyum düzeylerine neden olmakta, böylece sistolik fonksiyonlarla birlikte diyastolik fonksiyonlar da desteklenmiş olmaktadır. Dolayısıyla pirüvat hem inotropik hem lusitropik etkileri ile gelecekte klinik uygulama alanı bulabilir<sup>27</sup>.

Yorgun, yetmezlikteki kalp kasında “remodeling” ve oksidatif stresin de azaltılması inotropiyi arttırabilir. “Remodeling” için ACE (anjiyotensin “converting” enzim) inhibitörleri ve aldosteron blokörleri, oksidatif zedelenmenin önüne geçilmesi için ise IVIG (intravenöz immünoglobülin) ve allopürinol kullanılması erişkin hastaların tedavi yaklaşımlarında önerilir olmuştur. Bu önermelerin de zaman içerisinde pediatri hekimliğine kayması olasıdır<sup>28,29</sup>.

**Vazopressin:** Kardiyojenik ve hipovolemik şok durumlarında plazma arjinin-vazopressin düzeyleri çok yüksektir. Oysa, septik şokta arjinin-vazopressin düzeyleri bifaziktir. Erken

dönemde yüksek olan arjinin-vazopressin geç dönemde plazmada çok düşük bulunur. Vazodilatasyonlu şok durumunda adrenerjik reseptörlerde “down”-regülasyon nedeniyle adrenerjik hiposensitivite gelişebilir. Ayrıca, prostaglandin ve NO gibi vazodilatörlerin üretimi de artmıştır. Bu faktörler katekolaminlere karşı dirence neden olur. Bu bilgi ile birlikte vazokonstriktör etkisinden dolayı da vazopressin vazodilatasyonla giden septik şokta kullanım alanı bulmuştur. Kardiyopulmoner baypas ve kardiyotomi sonrası katekolamine cevapsız şok durumlarında da etkindir<sup>30,31</sup>.

Çocuklarda vazopressin kullanımıyla ilgili bilgi kısıtlıdır. Hayatı tehdit eden gastrointestinal kanamalarda ve kardiyak ameliyat sonrası şok durumlarında kullanılmaktadır. Ancak septik şokta hangi dozlarda kullanılabileceği henüz bilinmemektedir. Genel olarak dakikada 0.0003-0.002 U/kg dozunda kullanılır. Gastrointestinal kanamada kullanılan doz, bu dozun 5-20 katı kadardır<sup>31</sup>.

Vazopressin paraventriküler ve supraoptik nükleustan salgılanan büyük bir prohormondur. Nörohipofizin olarak adlandırılan bir aksonal taşıyıcı protein ile supraoptik-hipofizyal yoldan arka hipofizdeki pars nevroza bölgesindeki magnoselüler nöronların aksonal uçlarına taşınır, %10-20 kadarı hemen salındıktan sonra geri kalanı hormon havuzunda salınması için gelecek osmolarite artışı ve hipovolemi gibi uyarıları bekler. Üretilmesiyle arka hipofize ulaşması arasında geçen süre 1-2 saat kadardır. Dopamin, asetil kolin, histamin, prostaglandinler, anjiyotensin ve diğer katekolaminler doğrudan vazopressin salınımını uyarırlar. Yüksek pCO<sub>2</sub> düzeyleri de karotid kemoreseptörler aracılığıyla vazopressin salınımını artırır.

Vazopressinin üç tip reseptörü vardır. Vasküler düz kasta bulunan V<sub>1</sub> (V<sub>1a</sub>) reseptörler vazokonstriksiyondan sorumludur. Vazokonstriksiyon için G<sub>p</sub> proteinle eşleşme sonucu fosfolipaz C aktivasyonu ile hücre içi depolardan inozitol trifosfat ve diaçilgliserol aracılığıyla Ca<sup>++</sup> salınır. Böbrek, miyometrium, mesane, hepatosit, trombosit, adipozit ve dalakta V<sub>1</sub> reseptörler bulunur. V<sub>2</sub> reseptörler distal tübülün bazolateral membranında ve toplayıcı kanallarda G<sub>s</sub> proteine bağlı olarak bulunur, adenil siklazı aktive edip cAMP'yi arttırarak, toplayıcı tübül hücrelerinin ve endotel hücrelerinin apikal

membranındaki akuaporin kanallarını açarlar. Böylece vazopressinin antidiüretik etkilerinden sorumlu olurlar. V<sub>3</sub> (V<sub>1b</sub>) G<sub>q</sub> proteinin aktive ederek fosfolipaz C ve fosfoinozitol kaskadının aktivasyonu ile hücre içi Ca<sup>++</sup>'un salınmasında rol alan hipofizer reseptörlerdir. Ön hipofizden ACTH salınmasında rol alırlar. Hipofiz hormonlarının salınmasının kontrolü yanı sıra hafıza, kan basıncı, vücut ısısı kontrolü gibi santral sinir sistemi fonksiyonlarında nörotransmitter gibi etki ederler. Özet olarak V<sub>1</sub> reseptörler vazokonstriksiyonu, V<sub>2</sub> reseptörler sıvı hemostazını ve V<sub>3</sub> reseptörler hipofiz hormonlarını kontrol eder.

Umbilikal ven, aorta ve pulmoner arter gibi damarların endotellerinde oksitosin reseptörleri vardır. Düşük dozlarda vazopressin bu reseptörleri aktive ederek NO yolu üzerinden vazodilatasyona neden olur. Yüksek dozlarda ise fosfolipaz A<sub>2</sub> (Gi ile) ve cAMP (Gs ile) aktivasyonu söz konusudur<sup>31,32</sup>.

Düşük doz vazopressin infüzyonu yüksek doz katekolamin infüzyonuna tercih edilebilir. Vazopressin kullanılması miyokard iskemisi ve ventriküler aritmilere yol açabilir. Vazopressin antidiüretik hormon olarak adlandırılmasına rağmen erişkinlerde 100 pg/ml üzerinde infüzyonlarda natriüretik etki yaptığı dolayısıyla, antidiüretik etkisinin doz bağımlı olduğu (5-10 pg/ml) gösterilmiştir. Bazı çalışmalar vazopressinin atrial natriüretik peptit, renin, anjiyotensin II ve aldosteron salınımını da düzenlediğini telkin etmektedirler. Göreceli olarak renal vazokonstriktif etkisinin daha az olmasından dolayı adrenerjik agonistlere göre renal perfüzyonu daha çok korur. Vazodilatasyonlu şok durumunda sürekli vazopressin infüzyonunun idrar debisini arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni seçici olarak eferent arteriyollerde vazokonstriksiyon oluşmasına, dolayısıyla GFR artışına bağlanabilir<sup>31,33</sup>. Sonuç olarak vazopressin hücre içi kalsiyumun ortaya çıkışını arttırarak vazokonstriksiyon, NO ve cGMP üretimini azaltarak vazodilatasyonun baskılanması ve hücre içi K<sup>+</sup> kanallarını inaktive ederek katekolamin reseptörlerinin depolarizasyonu gibi etkilerinin yanısıra vazopressinin SVR yüksek olsun, düşük olsun her türlü şokta kalp debisini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle miyokard kasılmasına da doğrudan etkisi olduğu düşünülmektedir<sup>34</sup>. Yoğun bakım ünitesinde vazopressin kullanım

endikasyonları; katekolamin direnci, post-kardiyotomi şok, kardiyojenik şok, septik şok (hipotansiyon, düşük SVR) ve kalp cerrahisi sonrası fenoksibenzamin kullanılmış ise  $\alpha$ -blokajın giderilmesi olarak özetlenebilir.

*Terlipressin (triglycyl-lysine vasopressin)*: Uzun ömürlü bir vazopressin analogudur. Farmakodinamik olarak vazopressine benzer, ancak farmakokinetikleri farklıdır. Endopeptidazlar ile hızla aktif metaboliti olan lizin vazopressine metabolize olur. Lizin vazopressinin dokuya geçişi daha fazla, serbest fraksiyonu daha azdır; bu nedenle kardiyotoksik etkisinin de daha az olması beklenir. Yarı ömrü altı saattir; etkisi 30-60 dakikada başlar. Kardiyovasküler sistem üzerine V1 reseptörler aracılığıyla vazokonstriktör etki yapar. Özellikle uzun süre ACE inhibitörleriyle tedavi görmüş ve perioperatif hipotansiyonu olan hastalarda kullanılması önerilmiştir. Erişkin hastalarda bile septik şokta kullanılmasıyla ilgili deneyim azdır. Hayvan deneylerinde PVR'yi arttırabileceği gösterilmiştir, bu açıdan seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır. Yenidoğan döneminde bile kullanılabilirliğini bildiren vaka sunumu vardır<sup>35</sup>. Özellikle yüksek doz katekolamine dirençli klinik durumlarda kullanılması önerilir. Hemodinamik indekslerle birlikte böbrek fonksiyonlarını da iyileştirdiği bildirilmiştir.

Birden fazla katekolamini kombine ederek yapılan klasik vazopressör tedavi vazodilatasyonla giden şok durumlarında her zaman etkin olmamaktadır. Katekolaminlerin birlikte kullanılmasının dezavantajları, aynı reseptörler üzerinden etki etmeleri ve yüksek dozlarda noradrenalinin perfüzyonu bozucu dolayısıyla potansiyel iskemik etkisidir. Düşük dozda (0.01-0.05 ünite/dakika) vazopressin infüzyonu dirençli vazodilatör şokta etkin olsa da terlipressin kullanılmasının avantajları vardır. Terlipressinin etki süresi daha uzun ve vasküler reseptörlere (V1a) ilgisi daha fazladır. Terlipressin çok güçlü bir vazokonstriktör olduğu için potansiyel doku iskemisinin önüne geçebilmek ve etkisini titre edebilmek açısından infüzyonla da kullanılabilir. Vaka sayısı az olduğu için intermitant kullanım (0.02 mg/kg/doz, 6 doz/gün) ve infüzyon (10  $\mu$ g/kg/saat başlangıç) için kesin dozlar henüz belirlenmemiştir. Terlipressin kullanılarak katekolamin infüzyonlarının azaltılabilir olması ayrıca avantaj oluşturur. Vazopressinin olsun terlipressinin olsun en sık görülen yan etkisi uçlarda, iskemik deri lezyonlarıdır. Katekolaminlerle birlikte kullanıldığında aşırı vazokonstriksiyona yol açarak ampütasyona kadar gidebilecek

uç organ iskemilerine neden olabilir. Toksik rabdomiyoliz, oligüri, bronkokonstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve iskemik kolit riski de gözönünde bulundurulmalıdır. Güncel tedavi yöntemlerine, yoğun bakım monitörizasyon ve bakım olanaklarına rağmen septik şokta halen mortalite ve morbiditenin yüksek oluşu tedavide yeni yöntem arayışlarını gerektirmektedir<sup>30,35-37</sup>.

*Anjiyotensin II*: Sepsiste vazodilatasyonun kontrol altına alınması için noradrenalinin alfa reseptör üzerinden vazokonstriktif etkisinden faydalanılması bazı ağır sepsis vakalarında yetersiz kalmaktadır. Bunun nedeni sepsiste vazokonstriktör cevabının azalması, prostaglandin ve NO gibi vazodilatörlerin ortamda bolca bulunması, hücre içi kalsiyum metabolizmasının değişmesi veya adrenerjik reseptör "down"-regülasyonu olabilir. Katalolaminerjik reseptörleri kullanan birden fazla inotropun birlikte uygulanması da benzer etkiye sebep olabilir. Bu gibi durumlarda noradrenalinden 40 kat fazla etkin olan anjiyotensin II kullanılabilir. Anjiyotensin I reseptör aktivasyonu, periferik noradrenerjik transmisyon artışı, santral sinir sisteminden sempatik aktivite artışı ve adrenal medulladan katekolamin deşarjı ile vazokonstriktif etki gösterir. Etkisinin 10-20 saniyede başlaması ve dakikalar içerisinde kısa sürede anjiyotensin III'e dönüşerek sonlanması kullanımını kolaylaştırır. Erişkin dozu dakikada 0.05-1.6  $\mu$ g/kg olan anjiyotesin II'nin konvansiyonel inotropik tedaviye cevap vermeyen pediatrik ağır sepsis vakalarında da kullanılabilirliği önerilmektedir. Literatürde dört yaşında iki vakada başarılı kullanımı bildirilmiştir<sup>38</sup>.

*Metilen mavisi*: Sepsis ve postoperatif (CPB) vasoplejik sendromdaki vazodilate şoktan büyük oranda NO sorumludur. Metiltioninyum klorit (metilen mavisi), NO inhibisyonu yapıcı etkisi ile vazodilatör şok tedavisinde vazodilatasyonun düzeltilmesi amacıyla rol alabilir<sup>39</sup>.

*Diğerleri*: Biventriküler "pacing", LVAD (sol ventriküler asist "device") ve ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) kullanılarak da elektromekanik inotropik destek sağlanması mümkündür. Kullanılır hale gelen bu yöntemler nasıl geçmiş zaman hayalleri iseler pozitif inotropik tedavide güncel hayal gen tedavisidir. *Phospholamban*, SR Ca ATPaz'ı (SERCA) inhibe eder, böylece SR'ye kalsiyum uptake'ini engeller, bir sonraki kasılma için yeterli kalsiyum bulunamaz

ve diyastolde kalsiyum artarak diastolik fonksiyonu da bozar. Kalp yetmezliğinde phospholamban/SERCA oranı artmıştır, bu oranı etkileyebilecek genetik yöntemler kullanılarak moleküler inotropik destek “araç” geliştirilmesi hedeflenmektedir<sup>7,40</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Wenovsky G, Hoffman T. Pediatric heart failure management: solving the puzzle. *Crit Care Med* 2001; 29: 212-213.
2. Shaddy RE. Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Crit Care Med* 2001; 29: 237-240.
3. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-1378.
4. Schwartz SM, Duffy JY, Pearl JM, et al. Cellular and molecular aspects of myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2001; 29: 214-219.
5. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-1032.
6. Grebenik CR, Sinclair ME. Which inotrope? *Curr Paediatr* 2003; 13: 6-11.
7. Chatterjee K, De Marco T. Role of nonglycosidic inotropic agents: indications, ethics, and limitations. *Med Clin North Am* 2003; 87: 391-418.
8. De Luca L, Proietti P, Palombaro GL, et al. New positive inotropic agents in the treatment of left ventricular dysfunction. *Ital Heart J* 2004; 5: 63-67.
9. Wessel DL. Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 220-230.
10. Tabbutt S. Heart failure in pediatric septic shock: utilizing inotropic support. *Crit Care Med* 2001; 29: 231-236.
11. Sasayama S. Inotropic agents and immune modulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 237-243.
12. Remme WJ. Positive inotropes—a new horizon or still a dead end? *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 375-377.
13. Flesch M, Erdmann E. Na<sup>+</sup> channel activators as positive inotropic agents for the treatment of chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 379-386.
14. Endoh M. Mechanism of action of Ca<sup>2+</sup> sensitizers—update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 397-403.
15. Takeda N, Ohtaki E, Misu K, et al. Normalization of left ventricular parameters following combined pimobendan and carvedilol treatment in a case of unclassified cardiomyopathy with longstanding refractory status. *Intern Med* 2002; 41: 1147-1152.
16. Mclean AS, Huang SJ, Nalos M, Ting I, BSc Duration of the beneficial effects of levosimendan in decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 830-835.
17. Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 435-455.
18. Ng TM. Levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1366-1384.
19. Lehtonen L. Levosimendan: a calcium-sensitizing agent for the treatment of patients with decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2004; 1: 136-144.
20. Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003; 63: 47-70.
21. Marshall J, Berkenbosch JW, Russo P, Tobias JD. Preliminary experience with nesiritide in the pediatric population. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 164-170.
22. Moffett BS, Jefferies JL, Price JF, et al. Administration of a large nesiritide bolus dose in a pediatric patient: case report and review of nesiritide use in pediatrics. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 277-280.
23. Maisel AS. Nesiritide: a new therapy for the treatment of heart failure. *Cardiovasc Toxicol* 2003; 3: 37-42.
24. Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, Lowes BD. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001; 7: 8-12.
25. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol* 2005; 24: 1263-1276.
26. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1432-1439.
27. Hermann HP. Energetic stimulation of the heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 405-411.
28. Kishimoto C, Shioji K, Kinoshita M, et al. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress. *Int J Cardiol* 2003; 91: 173-178.
29. Grebenik CR, Sinclair ME. Which inotrope? *Curr Paediatr* 2003; 13: 6-11.
30. Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Gil-Anton J, et al. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006; 10: 20.
31. Vasudevan A, Lodha R, Kabra SK. Vasopressin infusion in children with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Paediatr* 2005; 94: 380-383.
32. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia* 2004; 59: 993-1001.
33. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 487-493.
34. Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 2659-2666.



35. Matok I, Leibovitch L, Vardi A, et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension during neonatal septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 116-118.
36. Matok I, Vard A, Efrati O, et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock* 2005; 23: 305-310.
37. Zeballos G, Lopez-Herce J, Fernandez C, Brandstrup KB, Rodriguez-Nunez A. Rescue therapy with terlipressin by continuous infusion in a child with catecholamine-resistant septic shock. *Resuscitation* 2006; 68: 151-153.
38. Yunge M, Petros A. Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline. *Arch Dis Child* 2000; 82: 388-389.
39. Faber P, Ronald A, Millar BW. Methylthioninium chloride: pharmacology and clinical applications with special emphasis on nitric oxide mediated vasodilatory shock during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2005; 60: 575-587.
40. Schmidt AG, Edes I, Kranias EG. Phospholamban: a promising therapeutic target in heart failure? *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 387-396.