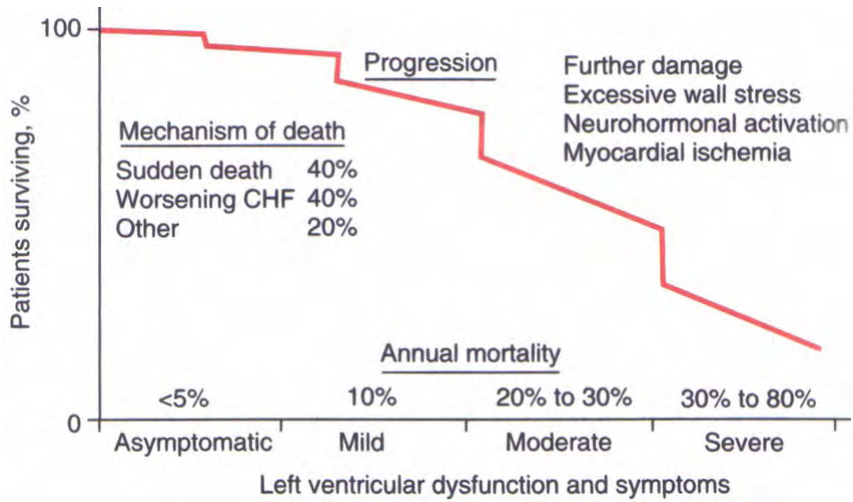


## Levosimendanın farmakolojisi

Prof. Dr. Öner SÜZER  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AbD

1

## Konjestif kalp yetmezliği ve mortalite



Kaynak: BM Massie et al, Curr Opin Cardiol 1996

2

## KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNİN TEDAVİSİ

9  
KONU

### Vazodilatörler

#### ACE inhibitörleri

1. Enalapril (Renitec)
2. Fosinopril (Monopril)
3. Lisinopril (Kasipil)
4. Kinopril (Acuital)
5. Lisinopril (Rilace)

#### Direkt vazodilatörler

1. Hidralazın (Aprosaline)
2. İzosorbid dinitrat (Isordil)
3. Minoxidil (Loniten)
4. Sodyum nitroprusid (Niprusaz)

### Düretikler

1. Bumetanid (Bumid)
2. Furosemid (Lasix)
3. Hidroklorotiazid (Aldactazide)
4. Metolazon (Mykroz)

### İnotropik ilaçlar

#### Kardiyak glikozitler

1. Digtoksin (Digimerok)
2. Digtoksin (Digoxin)

#### β-adrenerjik agonistler

1. Dobutamin (Dobutrex)
2. Dopamin (Jenerik)

#### Kalsiyum duyarlaştırıcılar

1. Levosimendan (Sindax)

#### Fosfodiesteraz inhibitörleri

1. Amrinon (Inacor)
2. Enoksimon (Pezfan)
3. Milrinon (Primacor)

### β-blokerler

1. Bisoprolol (Concor)
2. Karvedilol (Dilatend)
3. Metoprolol (Beloc)

3

## KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ İÇİN GELİŞTİRİLEN YENİ İLAÇLAR

**Endotelin antagonistleri:** Endotelin reseptör antagonistlerinden **bosentan** (*Tracleer*) ve tezosentan, kalp yetmezliğinde faydalı bulunmuştur. Ancak, uzun dönemli tedavide mortalite ve morbiditeye etkileri henüz bilinmemektedir.

**Nötral endopeptidaz (NEP) inhibitörleri:** NEP inhibisyonu ANP yıkımını azaltır. NEP inhibitörü olan kandoksatriin hemodinamiyi düzeltir, diürez ve natriürez artırır. Çalışmalar NEP inhibitörleri ile ACE inhibitörlerinin birlikte kullanımlarının iyi bir kombinasyon olduğunu göstermektedir.

**İnsan B-tipi natriüretik peptit** (*brain natriuretic peptide*, beyin natriüretik peptidi, NP; **nesiritrit**, *Natrecor*): Parenteral kullanılır. Düz kas hücrelerinde cGMP konsantrasyonunu artırır. Akut kalp yetmezliğinde faydalı etkileri gösterilmiştir. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda endojen BNP düzeyleri arttığı için ölçümü tanıda yardımcı olabilir (BNP için ayrıca bkz. Konu 15).

**Büyüme hormonu:** Kardiyak büyüme etkileyerek akut dönemde kardiyak performansı olumlu etkileyebilir. Kalp yetmezliği üzerine uzun dönemli etkileri henüz tam kanıtlanmamıştır.

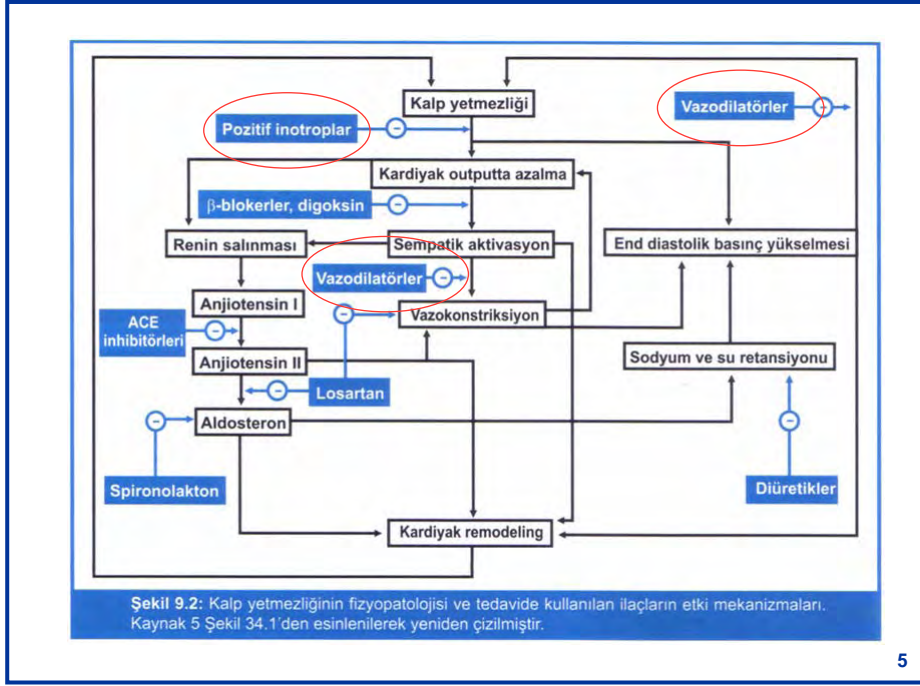
**TNF inhibitörleri:** Kronik refrakter kalp yetmezliği tedavisinde **etanersept** ve **talidomid** denenmektedir. Daha detaylı bilgi için bkz. Konu 30.

### Kalp yetmezliğinin metabolik tedavisi

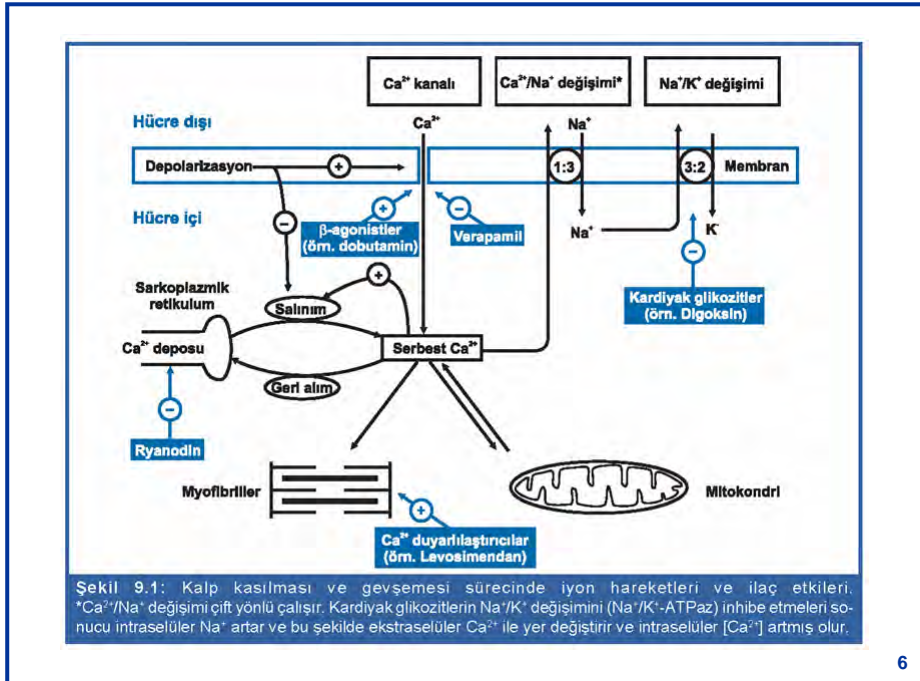
**L-propionil karnitin:** Karnitin yağ metabolizmasında önemli bir mediatördür. En çok iskelet ve kalp kasında bulunur. Kalp yetmezliğinde kalp kasında karnitin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. L-propionil karnitin, karnitinin kendisinden daha lipofildir ve büyük ölçüde miyositlerin içine girer. Ön çalışmalar Krebs siklusu üzerine olumlu etkileriyle kalp yetmezliğinde işe yarayabileceğini göstermiştir.

**Koenzim Q10:** Solunum zincirinin önemli bir bileşenidir. Kalp yetmezliğindeki hastalarda kalp kasında, koenzim Q10'un azaldığı gösterilmiştir; koenzim Q10 uygulaması bu durumu düzeltir. Kalp yetmezliği için faydalı etkileri henüz gösterilememiştir.

4



5



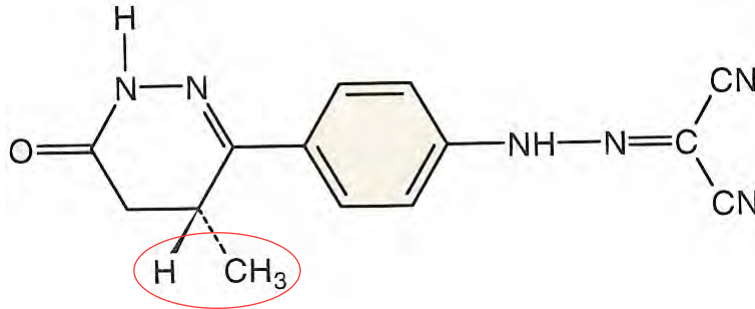
6

## Kronik kalp yetmezliği tedavisindeki basamaklar

1. Kalbin işinin azaltılması: aktivite sınırlaması, zayıflama, hipertansiyon, hipertiroidi, hipotiroidi ve enfeksiyon kontrolü.
2. Sodyum kısıtlaması.
3. Su kısıtlaması (ender olarak gereklidir).
4. Diüretik verilmesi.
5. Düşük doz ACE inhibitörü veya anjiotensin reseptör antagonisti verilmesi.
6. Düşük doz  $\beta$ -bloker kullanılması.
7. Digoksin verilmesi.
8. Direkt vazodilatörlerin verilmesi.
9. Yeni inotropiklerin verilmesi (levosimendan).

7

## Levosimendan



(-)-(R)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metil-6-okso-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanedinitril

8



## Farmakokinetik özellikleri



## Farmakokinetik parametreleri

$t_{1/2\alpha}$	0.2 saat
$t_{1/2\beta}$ (levosimendan)	0.9 saat
$t_{1/2\beta}$ (OR-1896)	75-80 saat
Total vücut klirensi (levosimendan)	200-370 mL/dakika
Total vücut klirensi (OR-1896)	85-100 mL/dakika
Sanal dağılım hacmi	0.2 L/kg
Proteinlere bağlanma (levosimendan)	%95-98
Proteinlere bağlanma (OR-1896)	%40

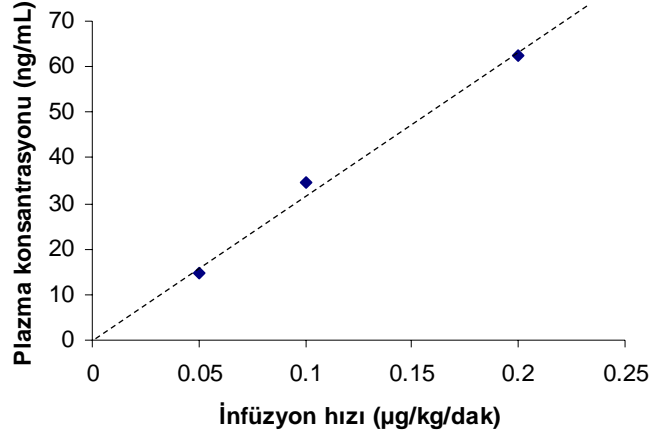
11

## Plazma konsantrasyonu

- 6 saat süreyle 0.2  $\mu\text{g/kg/dakika}$  hızında infüzyon yapılırsa, infüzyon sonunda 44.0 ng/mL konsantrasyona ulaşır.
- 24 saat süreyle 0.2  $\mu\text{g/kg/dakika}$  hızında infüzyon yapılırsa, infüzyon sonunda 62.6 ng/mL konsantrasyona ulaşır. Bu süreçte aktif metaboliti OR 1896 en çok 5.5 ng/mL konsantrasyona çıkar.

12

## Kararlı durum konsantrasyonu

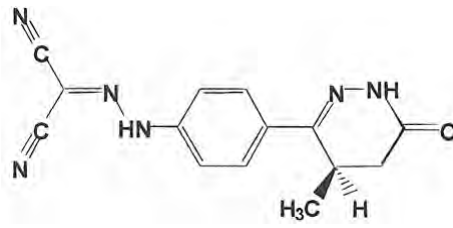


13

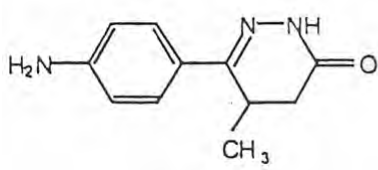
## Metabolizması ve atılımı

- Karaciğerde konjugasyonla sistein ve sisteinilglisin türevlerine metabolize olur. 24 saat içinde 1/3'ü idrarla, 1/3'ü de feçesle atılır.
- Ancak bağırsaktaki bakteriler, feçesteki metabolitlerin bir kısmını redüksiyonla, bir aromatik amin olan inaktif OR-1855 metabolitine dönüştürür. OR-1855 de, reabsorbsiyondan sonra karaciğerde asetillenerek aktif metaboliti olan OR-1896'ya dönüşür.
- Levosimendan OR-1896'ya henüz detayları bilinmeyen başka yollardan da dönüşür.
- OR-1896 plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan, 24 saat boyunca infüze edilen levosimendanın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanın 2/3'ü kadardır.

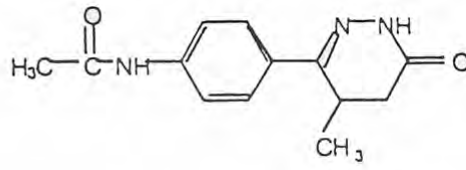
14



Levosimendan



OR-1855



OR-1896

15

## Farmakodinamik özellikleri

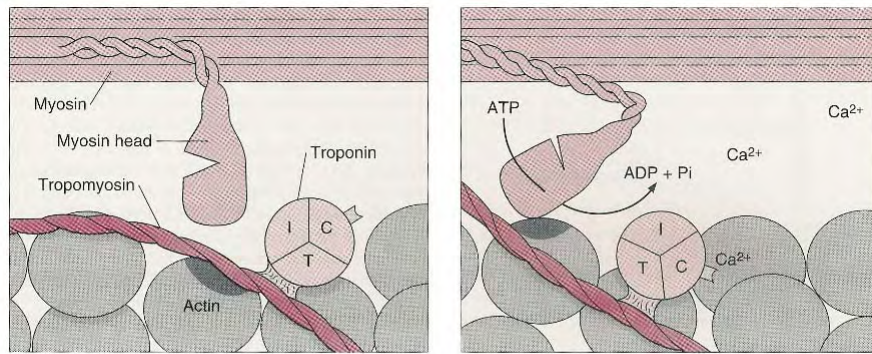
16



## Etki mekanizmaları

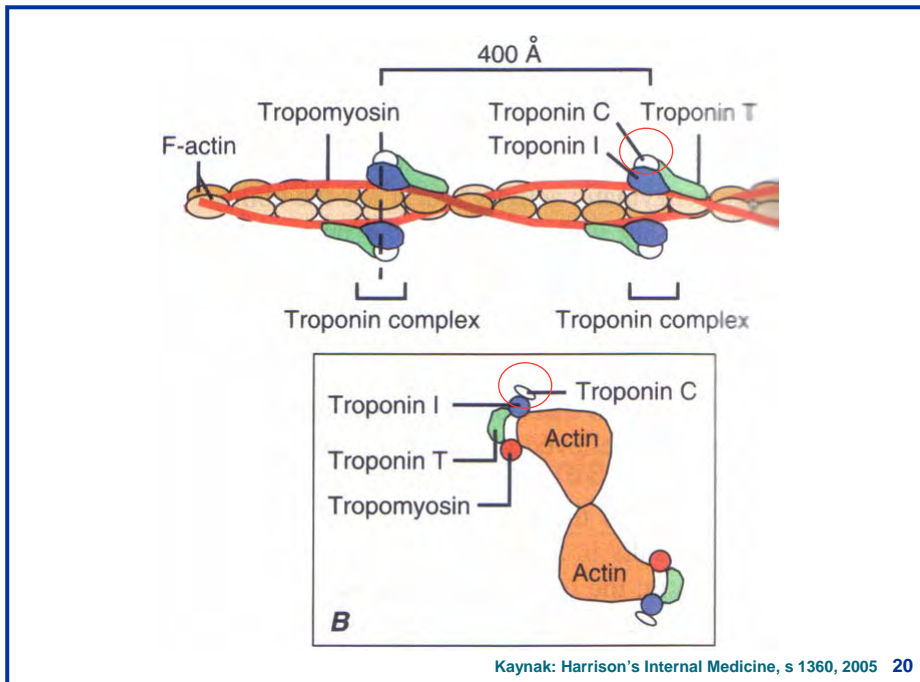
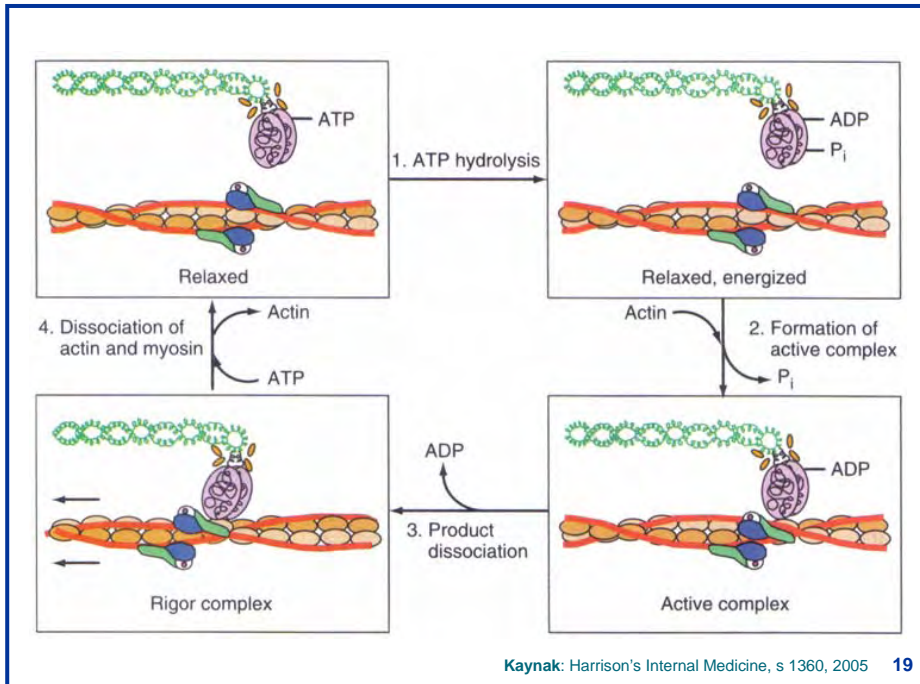
- Levosimendan troponin C'ye ( $\text{Ca}^{2+}$ 'a bağımlı bir mekanizmayla) bağlanarak, miyofibrilleri  $\text{Ca}^{2+}$ 'a karşı daha duyarlı hale getirir, yani hücre içinde daha düşük  $\text{Ca}^{2+}$  konsantrasyonu ile daha güçlü kasılma meydana gelir.
- ATP-duyarlı potasyum kanallarını açarak vazodilatör etki gösterir.
- Yüksek dozlarda fosfodiesteraz III inhibisyonu yapar.
- Aktif metaboliti OR-1896 da aynı etkilere sahiptir.

17



**Figure 3-7.** Initiation of muscle contraction by  $\text{Ca}^{2+}$ . When  $\text{Ca}^{2+}$  binds to troponin C, tropomyosin is displaced laterally, exposing the binding site for myosin on actin (dark area). The myosin head then binds, ATP is hydrolyzed, and the configuration of the head and neck region of myosin changes. For simplicity, only one of the two heads of the myosin-II molecule is shown.

18



## Levosimendan kullanımının etkileri

- Kardiyak outputu artırır. Bu artış esas olarak atım hacmi artışına bağlıdır. Kalp hızı da kısmen artar.
- Diyastol fonksiyonunda bozulma yaratmaz.
- Preload ve afterloadı azaltır.
- Koroner kan akımını artırır ve dolaşımdaki endotelin-1 düzeylerini düşürür.
- Dolaşımdaki katekolaminlerin miktarını anlamlı olarak yükseltmez.
- Miyokardın oksijen kullanımını artmaz.

21

## Endikasyonları

- Akut ve kronik dekompanse kalp yetmezliğinde ve baypas sonrası inotropik desteğin gerekli olduğu durumlarda, konvansiyonel tedavi yeterli değilse ek tedavi olarak intravenöz infüzyon şeklinde 24 saate kadar kullanılır.

22

## Uygulaması

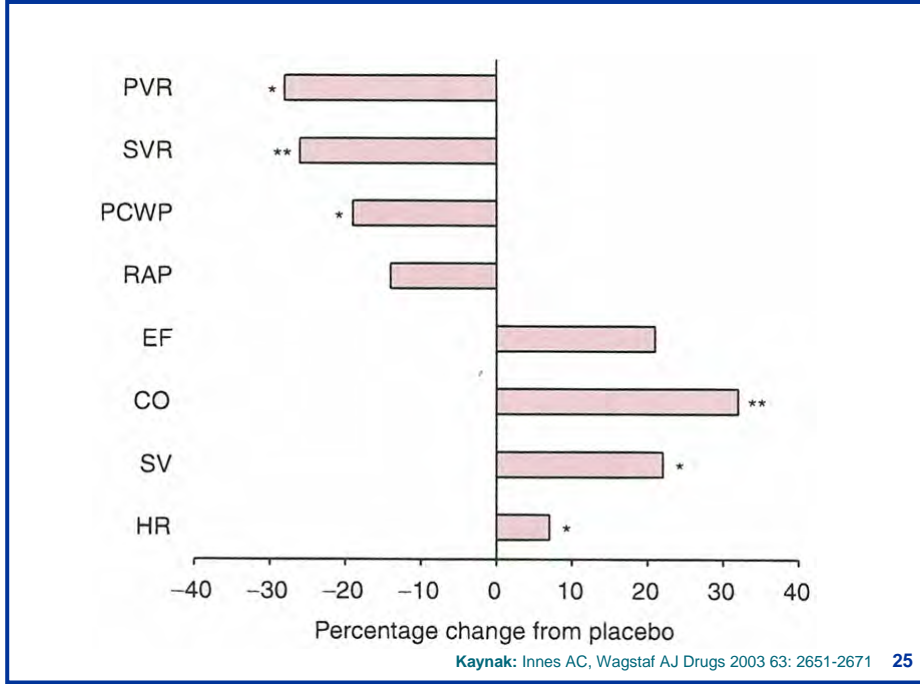
- Levosimendan 2.5 mg/mL konsantrasyonda sunulur. Uygulamadan önce seyreltilmelidir. Seyreltme işlemi için %5 dekstroz çözeltisi önerilir.
- 0.025 mg/mL infüzyon için 5 ml'si 500 mL %5 dekstrozla karıştırılır.
- 0.05 mg/mL infüzyon için 10 ml'si 500 mL %5 dekstrozla karıştırılır.
- Furosemid, digoksin ve nitrogliserin ile aynı hattan uygulanabilir.
- 10 dakika içinde 12-24 µg/kg yükleme dozunu takiben, 0.1 µg/kg/saat intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Periferik veya santral kateter kullanılabilir.
- 30-60 dakika sonra hastanın durumu yeniden değerlendirilir. Hipotansiyon, taşikardi gibi bulgularla hasta tolere etmekte güçlük çekiyorsa doz 0.05 µg/kg/saate düşürülür veya ilaç kesilir. Hasta tolere edebiliyor ancak daha fazla hemodinamik desteğe ihtiyaç varsa doz 0.2 µg/kg/saate çıkarılır.

23

## Uygulama şeması

Patient's Weight (kg)	Infusion Rate for Loading Dose Infused Over 10 min (mL/h)		Continuous Infusion rate (mL/h)		
	12 mcg/kg	24 mcg/kg	0.05 mcg/kg/min	0.1 mcg/kg/min	0.2 mcg/kg/min
40	58 mL/h	115 mL/h	2	5	10
50	72	144	3	6	12
60	86	173	4	7	14
70	101	202	4	8	17
80	115	230	5	10	19
90	130	259	5	11	22
100	144	288	6	12	24
110	158	317	7	13	26
120	173	346	7	14	29

24



## Kontrendikasyonları

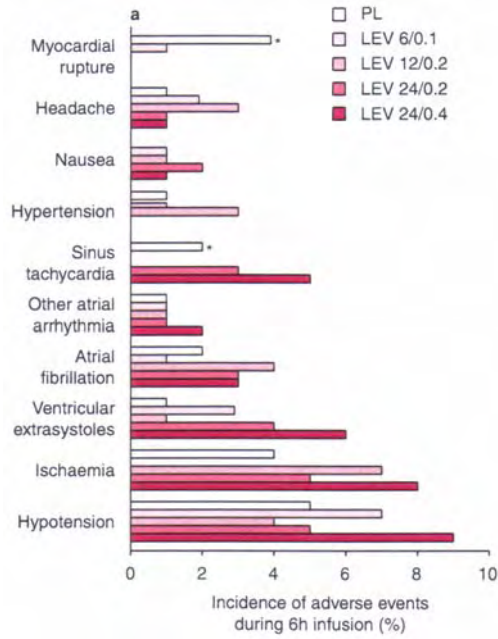
- Hipersensitivite
- Ventriküler doluma ve/veya boşalmaya etki eden belirgin mekanik obstrüksiyonlar
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dak)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli hipotansiyon veya taşikardi
- Torsade de Pointes hikayesi

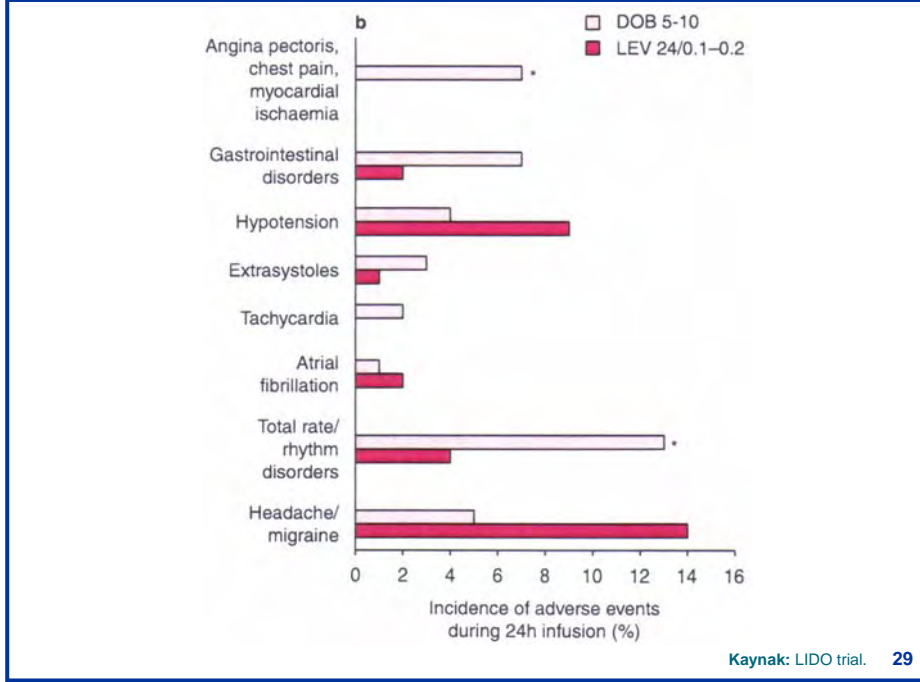
Uzun QT sendromları  
Anemi ile birlikte iskemik koroner arter hastalığı

## Yan etkileri

- En sık gözlenen yan etkileri baş ağrısı ve hipotansiyondur (her ikisi de yaklaşık %5 sıklıkta gözlenir).
- %1-5 sıklıkta gözlenen yan etkiler: Hemoglobin düşmesi, hipokalemi, sersemlik, miyokardiyal iskemi, ventriküler ekstrasistoller, atrial fibrilasyon, atrial taşikardi, ventriküler taşikardi, çarpıntı, bulantı, kusma.
- Yan etkilerin hemen tamamı infüzyon başladıktan sonra ilk 3 gün içinde görülür.

27





## Önemli ilaç etkileşimleri

- İn vitro insan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan çalışmalarda sitokrom p450 sistemini kullanan ilaçlarla etkileşim saptanmamıştır.
- Digoksin dışında diğer pozitif inotrop ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez.
- Beta-bloker ajanlarla birlikte kullanıldığında etkinliği azalmaz.
- Sağlıklı gönüllülerde isosorbit mononitratla birlikte kullanıldığında hipotansif etkilerinde artış görülmüştür. Ancak hastalarda bu durum gözlenmemiştir.



## Teşekkürler

**Sunuyu**  
[www.onersuzer.com](http://www.onersuzer.com)  
adresinden kopyalayabilirsiniz.