



## Središnja medicinska knjižnica

**Barišin, Stjepan (2007) *Prolongirani hemodinamski učinak, sigurnost primjene i kardioprotektivni učinak levosimendana na funkciju miokarda tijekom i nakon aortokoronarnog premoštenja bez primjene izvantjelesnog krvotoka [Prolonged hemodynamic effect, safety and cardioprotective effect of levosimendan on myocardial function during and after off-pump coronary artery bypass grafting]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.***

<http://medlib.mef.hr/544>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Barišin

**Prolongirani hemodinamski učinak,  
sigurnost primjene i kardioprotektivni  
učinak *levosimendana*  
na funkciju miokarda tijekom i nakon  
aortokoronarnog premoštenja  
bez primjene izvantjelesnog krvotoka**

DISERTACIJA



Zagreb, 2007.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Barišin

**Prolongirani hemodinamski učinak,  
sigurnost primjene i kardioprotektivni  
učinak *levosimendana*  
na funkciju miokarda tijekom i nakon  
aortokoronarnog premoštenja  
bez primjene izvantjelesnog krvotoka**

DISERTACIJA

Zagreb, 2007.

**Disertacija je izrađena na Odjelu kardijalne anestezije s intenzivnim liječenjem, Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KB "Dubrava", Zagreb**

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ino Husedžinović

ZAHVALJUJEM SE PROF. DR. INI  
HUSEDŽINOVIĆU,  
NA POMOĆI U IZRADI DISERTACIJE  
I NA PROTEKLIM 10 GODINA ZAJEDNIČKOG RADA  
U KARDIJALNOJ ANESTEZIJI

**Disertaciju posvećujem**

**4-godišnjoj MATEI, 7-godišnjoj ELIZABETI (*Fil 2,15.16*)**

**i ANI (*Pj 7,12.13; Izr 31,10-31*)**

**vama, koje ste uvijek u mome srcu ...**

## SADRŽAJ

1.	UVOD . . . . .	1
1.1.	Aortokoronarno premoštenje na kucajućem srcu bez primjene izvantjelesnog krvotoka . . . . .	1
1.1.2.	Hemodinamski poremećaj tijekom aortokoronarnog premoštenja na kucajućem srcu . . . . .	2
1.2.	Karakteristike inotropnih lijekova . . . . .	4
1.2.1.	Inotropni lijekovi koji pojačavaju osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ senzitizeri) . . . . .	7
1.3.	Levosimendan . . . . .	10
1.3.1.	Farmakokinetika, farmakodinamika i sigurnost primjene levosimendana . . . . .	10
1.3.2.	Hemodinamski učinci levosimendana . . . . .	11
1.3.3.	Levosimendan u randomiziranim kliničkim studijama . . . . .	14
1.3.4.	Levosimendan u kardijalnoj kirurgiji . . . . .	20
1.3.5.	Levosimendan i prekondicioniranje srca . . . . .	25
2.	CILJ . . . . .	27
3.	BOLESNICI I METODE . . . . .	28
4.	REZULTATI . . . . .	35
5.	RASPRAVA . . . . .	51
6.	ZAKLJUČAK . . . . .	61
7.	SAŽETAK . . . . .	63
8.	SUMMARY . . . . .	64
9.	LITERATURA . . . . .	65
10.	ŽIVOTOPIS . . . . .	80

## **Popis oznaka i kratica**

CABG - aortokoronarno premoštenje uz primjenu izvantjelesnog krvotoka i kardioplegijske otopine  
CPB - izvantjelesni krvotok  
OPCABG - aortokoronarno premoštenje na kucajućem srcu bez primjene izvantjelesnog krvotoka  
LV - lijeva klijetka  
LVEF - istisna frakcija lijeve klijetke  
LVESV - endsistolički volumen lijeve klijetke  
Ca<sup>2+</sup> - koncentracija kalcija  
cAMP - ciklički adenzin monofosfat  
ATP - adenzin trifosfat  
JIL - jedinica intenzivnog liječenja

CO – minutni volumen srca  
SV – udarni volumen srca  
PCWP – plućni okluzivni kapilarni tlak  
SVR – sistemska vaskularna rezistencija  
PVR – plućna vaskularna rezistencija  
HR – frekvencija srca  
PAK – plućni arterijski kateter  
MAP – srednji arterijski tlak  
CK - kreatin kinaza  
MB-CK - MB izoenzim kreatin kinaza  
TnI - troponin I

# 1. UVOD

## 1.1. AORTOKORONARNO PREMOŠTENJE NA KUCAJUĆEM SRCU BEZ PRIMJENE IZVANTJELESNOG KRVOTOKA

Konvencionalni operacijski zahvat aortokoronarnog premoštenja (*eng. coronary artery bypass grafting, CABG*) uz primjenu izvantjelesnog krvotoka (*eng. cardiopulmonary bypass, CPB*) i kardioplegijske otopine tijekom nekoliko desetljeća ostao je zlatni standard. Međutim, situacija se promijenila s obzirom na vrstu bolesnika koji se odlučuju za ovaj rizični operacijski zahvat. Današnji bolesnici su stariji, imaju veću incidenciju komorbiditetnih bolesti, teže oštećenje koronarnih krvnih žila i funkcije srca, te češće zahtijevaju hitniji operacijski zahvat, uspoređujući ih s bolesnicima 10-20 godina ranije (1,2). Operacijski zahvat je kod ovih visoko-rizičnih bolesnika udružen s visokom incidencijom komplikacija, većim mortalitetom i cijenom koštanja boravka u bolnici (3). Tijekom operacijskog zahvata radi izlaganja bolesnikove krvi površini aparata za izvantjelesni krvotok događa se sustavni upalni odgovor organizma, aktiviran kaskadom medijatora upale: proteaza, komplementa, citokina, leukocita, endotelnih stanica vaskulature i trombocita. Poremećaj koagulacije, destrukcija krvnih stanica i detritus stanica operacijskog polja mogu izazvati pojavu mikroembolusa koji zajedno s upalnim odgovorom mogu rezultirati povećanom permeabilnošću kapilara, edemom tkiva i konačno zatajenjem vitalnih organa (4,5,6).

Novija tehnika aortokoronarnog premoštenja na kucajućem srcu i bez uporabe izvantjelesnog krvotoka (*eng. off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG*) ima za posljedicu kraću hospitalizaciju i manji morbiditet bolesnika, te bolji kratkoročni ishod u odnosu na konvencionalnu tehniku, osobito u visoko-rizičnih bolesnika (7-10). Za razliku od konvencionalne tehnike aortokoronarnog premoštenja, OPCABG tehnika udružena je sa značajno manjim stupnjem oštećenja miokarda i rjeđom primjenom inotropne potpore (8,11,12). Ozljeda miokarda, prateći markere u serumu - troponin I i T, MB-kreatin kinazu i atrij natriuretski peptid,

značajno je manja u odnosu na CABG operacijski zahvat (13,14). Calafiore i suradnici (15) dokazali su istu incidenciju rizika nastanka cerebralnog incidenta u obje tehnike. Nakon OPCABG operacijskog zahvata manji je rizik nastanka ishemije bubrega i rjeđa primjena dijalize radi akutnog bubrežnog zatajenja (16,17). Bez obzira na sve navedene prednosti OPCABG operacijske tehnike i dalje ne postoji konsenzus o preciznim indikacijama vezanim za ovu vrstu kirurškog zahvata, niti su do sada velike randomizirane studije potvrdile dugoročno povoljniji ishod u ovih bolesnika (18).

### **1.1.2. HEMODINAMSKI POREMEĆAJ TIJEKOM AORTOKORONARNOG PREMOŠTENJA NA KUCAJUĆEM SRCU**

Vođenje anestezije kardiokirurškog bolesnika podvrgnutog OPCABG operacijskom zahvatu ima svoje osobitosti. Tijekom operacijskog zahvata potrebno je arterijski tlak održavati višim tijekom šivanja distalne anastomoze za vrijeme vertikalizacije srca, odnosno nižim tijekom šivanja proksimalne anastomoze na uzlaznoj aorti. Manipulacija na kucajućem srcu i vertikalizacija srca tijekom šivanja distalne aortokoronarne prenosnice, osobito lateralnog i posteroinferiornog zida lijeve klijetke (LV), može uzrokovati značajne i brze promjene hemodinamskog statusa bolesnika (19,20,21,22). Prisanjanje i kompresija tkivnog stabilizatora na epikardijalnu površinu desne klijetke ili sukcija dijela klijetke negativnim tlakom može izazvati segmentalno smanjenje kontraktilnosti miokarda i tranzitornu mitralnu regurgitaciju. Stoga često u ovim okolnostima, neposredno prije vertikalizacije srca, treba optimalizirati venski priljev primjenom kristaloida i/ili koloida (centralni venski tlak iznad 10 mmHg) da se izbjegne davanje katekolamina u slučaju nižih vrijednosti arterijskog tlaka (21). U tim okolnostima pomaže i učinak Trendelenburgovog položaja, s glavom spuštenu ispod razine nogu. Spuštanje u ovaj položaj kardiokirurškom bolesniku može povećati udarni volumen srca 58 do 87% njegove osnovne vrijednosti (23). Tijekom manipulacije na srcu glavni uzrok prolazne hemodinamske nestabilnosti je sistoličko i dijastoličko zatajenje obje klijetke, osobito poremećaj dijastoličkog punjenja desne klijetke zbog direktnog mehaničkog pritiska stabilizatora na desnu klijetku (24). Mishra i suradnici (25)



analizirali su vrste hemodinamskih poremećaja u 500 bolesnika podvrgnutih OPCABG operacijskom zahvatu. Transezofagusnom ehokardiografijom zapaženo je u 59,2% ovih bolesnika novi segmentalni ispad kontraktilnosti, a u 78,4% bolesnika smanjenje globalne funkcije LV. U najvećeg broja bolesnika anesteziološka intervencija - intravenska infuzija otopine ili primjena vazoaktivnih lijekova uspješno je izlječila ove hemodinamske poremećaje.

U tranzitornim stanjima sistoličkog zatajenja miokarda (*eng. stunning*), zbog čestih epizoda ishemije uzrokovanih kirurškom okluzijom (često se primjenjuje i "shunt") koronarnih krvnih žila, primjenjuju se inotropni i vazokonstriktorni lijekovi (26). Bolusi vazokonstriktora (noradrenalin, fenilepinefrin) primjenjuju se kad je potrebno održavati sistolički arterijski tlak viši od 100 mmHg, što je slučaj u stanjima jake vertikalizacije srca. Tijekom šivanja preosnica na lateralnom i posteroinferiornom zidu LV, kad se dizanjem i angulacijom srca može dogoditi obstrukcija protoka jedne od koronarnih krvnih žila i kad nastaje tranzitorno smanjenje udarnog volumena srca, često se primjenjuju inotropni lijekovi (dopamin, dobutamin, milrinon). Kad se dogodi teška hipotenzija s padom sistoličkog arterijskog tlaka ispod 70 mmHg manipulacija se na srcu prekida i srce se vraća u normalnu poziciju. Infuzija nitroglicerina se primjenjuje u slučaju kad je nastupila evidentna ishemija miokarda detektirana bilo transezofagusnom ehokardiografijom (segmentalni ispadi kontraktilnosti), promjenom EKG-a (depresija ili elevacija ST segmenta  $\geq 1$ mm) ili kod povećanja dijastoličkog plućnog tlaka (19, 27).

## 1.2. KARAKTERISTIKE INOTROPNIH LIJEKOVA

Lijekovi koji se najčešće koriste u perioperacijskim kliničkim uvjetima za pojačanje kontraktilnosti srca jesu katekolamini i inhibitori fosfodiesteraze III izoenzima. Inotropni lijekovi se mogu podijeliti s obzirom na njihov učinak povećanja koncentracije cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) u stanicama miocita na dvije skupine. Novija podjela inotropa uključuje tri skupine lijekova, što prikazuje *tablica 1*.

*Tablica 1.* Podjela inotropnih lijekova.

---

### 1) Lijekovi koji povećavaju intracelularnu koncentraciju kalcija

#### cAMP-ovisni:

- adrenergički agonisti: epinefrin (adrenalin), izoproterenol, dobutamin, norepinefrin (noradrenalin), xamoterol
- dopaminergički agonisti - dopamin, dopeksamin, ibopamin
- inhibitori fosfodiesteraze III izoenzima - derivati biperidina (amrinon, milrinon) i derivati imidazola (enoksimon, piroksimon), toborinon, vesnarinon

#### cAMP-neovisni:

- inhibitori Na/K ATPaze: digoksin
- otvarači Na-kanala: vesnarinon
- inhibitori K-kanala: vesnarinon
- agonisti  $\alpha$ -adrenergičkih receptora
- soli kalcija

### 2) Lijekovi koji pojačavaju osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija

(eng. *calcium sensitizers*)

- pimobendan, levosimendan

### 3) Ostali

- natriuretski peptid mozga (neseritid), tiroidni hormon, hormon rasta, glukagon
- 

Koncentracija kalcija ( $Ca^{2+}$ ) u citosolu igra najvažniju ulogu u kontrakciji miokarda zato jer aktivira troponin C, koji potencira interakciju i preklapanje aktin-miozin kontraktilnih proteina. Intracelularni cAMP, kao drugi glasnik vezan je za sustav  $\beta$ -adrenoreceptor - G protein - adenilil ciklaza. cAMP ima ključnu ulogu u regulaciji kontraktilnosti stanice miocita. Aktivira protein kinaze i povećava

unutarstanični utok kalcija otvaranjem L-tipa kalcij kanala, te povećava otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma. Povećana razina koncentracije kalcija može biti posljedica povećane razine cAMP-a ili neovisna o njemu. Povećana razina cAMP-a rezultat je stimulacije enzima adenilil ciklaze koja pretvara adenzin trifosfat (ATP) u cAMP. Također, povećana razina cAMP-a može biti posljedica inhibicije enzima fosfodiesteraze (razgrađuje cAMP).

Dobutamin za razliku od dopamina ne djeluje na bubrežno i mezenterijsko krvožilje, već povećava kontraktilnost srca s malim ili nikakvim utjecajem na sistemsku vaskularnu rezistenciju. Povećavajući udarni volumen srca i smanjujući tlak punjenja lijeve klijetke, dobutamin ima bolji učinak na akutnu disfunkciju lijeve klijetke od dopamina. I dobutamin i dopamin se mogu primjeniti kod hemodinamske nestabilnosti (tranzitorna sistolička disfunkcija i hipotenzija) uzrokovane vertikalizacijom srca tijekom OPCABG operacijskog zahvata (28). Ibopamin je oralni analog dopamina, koji se pokazao učinkovit u bolesnika predviđenim za transplantaciju srca. Kao agonist dopaminskih D1 i D2 receptora, ibopamin ima povoljni inotropni i diuretski učinak, stoga se primjenjuje u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (29,30). Xamoterol je parcijalni  $\beta$ -adrenergički agonist s dobrim učinkom na zatajenje srca, ali je njegova kontinuirana primjena udružena, kao i kod ibopamina, s povećanjem mortaliteta (29).

Inhibitori fosfodiesteraze III izoenzima pojačavaju kontraktilnost miokarda sprječavajući razgradnju cAMP-a. Milrinon, kao predstavnik druge generacije inhibitora fosfodiesteraze ima pozitivno luzotropno djelovanje, smanjuje plućnu vaskularnu rezistenciju i za razliku od  $\beta$ -adrenergičkih agonista ne povećava potrošnju kisika u miokardu niti se na njega stvara tahifilaksija. U kontinuiranoj infuziji može se profilaktički koristiti u OPCABG tehnici. Naime, Kwak i suradnici (31) su nakon prepariranja unutarnje torakalne arterije kontinuirano primjenili milrinon od 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  i usporedili ga s placebom u 33 kardiokirurška bolesnika. Primjena milrinona bila je udružena s manjim padom minutnog volumena srca, ali i primjenom smanjene doze noradrenalina tijekom hipotenzivnih perioda. Toborinon je novi intravenski inotropni lijek i istovremeno arterijski i venski inodilatator. Poput milrinona, toborinon pozitivni inotropni učinak ostvaruje inhibicijom enzima fosfodiesteraze. Za razliku od ostalih inotropnih lijekova nema kronotropni učinak, stoga štiti miokard od povećane potrošnje kisika (32,33,34)

Vesnarinon je peroralni inotropni lijek s nekoliko mehanizama djelovanja: prolongira otvaranje Na<sup>+</sup>-kanala, inhibira otvaranje K<sup>+</sup>-kanala, te ima imunološki učinak moduliranjem produkcije citokina. Kombiniranim učinkom na inhibiciju enzima fosfodiesteraze i na modulaciju ionskih kanala, vesnarinon ima, o dozi ovisan, umjereni inotropni i blagi negativni kronotropni učinak. U dvije velike kliničke studije (Vesnarinone Study Group Trial i Vesnarinone Trial), ispitivane u bolesnika s terminalnim stadijem zatajenja srca, primjenjen je vesnarinon u dozi od 30-120 mg/dan. Obje studije su potvrdile kratkoročno poboljšanje kvalitete života navedenih skupina bolesnika (29,35).

Nova skupina inotropa, lijekova koji pojačavaju osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija (*eng. calcium sensitisers*) imaju povoljni inotropni učinak povećavajući afinitet troponina C za kalcij, te vazodilatatorni učinak preko ATP-ovisnih K-kanala. Njihov predstavnik je levosimendan i pimobendan. Pimobendan je u prospektivnoj studiji provedenoj u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca pokazao poboljšanje kvalitete života, s jednako dobrim učinkom kao i primjena enalapрила. Djelotvoran je u akutnom infarktu miokarda, a zbog učinka na Ca<sup>2+</sup>-ovisne K<sup>+</sup>-kanale djeluje vazodilatatorno. Zbog produljenja akcijskog potencijala može povećati rizik nastanka QT-sindroma (36,37,38).

Natriuretski peptid mozga, dio je skupine natriuretskih peptida s natriuretskim i diuretskim djelovanjem, te s učinkom na inhibiciju renin-angiotenzin-aldosteron sustava. Dobar je arterijski i venski dilatator, povećava srčani indeks i smanjuje plućni kapilarni tlak (39).

Analog tiroksina, 3,5-dijodo tiropropionska kiselina (DITPA) ima povoljni inotropni učinak u bolesnika s zatajenjem srca (40). Točan mehanizam djelovanja hormona rasta još nije jasno dokazan, iako je njegov inotropni učinak uz prethodno primjenjeni ACE inhibitor uočen kod bolesnika s idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom (41). Glukagon, antidot beta-agonista djeluje pozitivno inotropno i kronotropno. Može se primjeniti kao dodatni lijek u liječenju kardiogenog šoka, ali s puno slabijim učinkom od katekolaminskih lijekova (42).

### 1.2.1. INOTROPNI LIJEKOVI KOJI POJAČAVAJU OSJETLJIVOST MIOFIBRILA ZA VEZANJE KALCIJA (Ca<sup>2+</sup>- SENZITIZERI)

Kontroverzna su i podjeljena mišljenja o ulozi inotropne potpore u liječenju bolesnika s zatajenjem srca (43). Iako konvencionalni inotropni lijekovi kratkoročno poboljšavaju hemodinamiku i smanjuju kliničke simptome, njihova dugoročna primjena povezana je s većim mortalitetom (44,45). Mogući uzrok leži u većoj koncentraciji cAMP-a u miocitu koji posljedično izaziva veću produkciju intracelularnog kalcija što dovodi do smrti stanice miocita i većoj incidenciji letalnih aritmija (46). U zadnjih nekoliko godina povećan je klinički interes za novu skupinu inotropnih lijekova - lijekova koji pojačavaju osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija (Ca<sup>2+</sup>- senzitizeri), zbog njihovog novog i do sada jedinstvenog mehanizma inotropnog djelovanja. Ca<sup>2+</sup>- senzitizeri djeluju na miofibrile, a bez popratnog povećanja intracelularne razine Ca<sup>2+</sup>, koja može biti citotoksična.

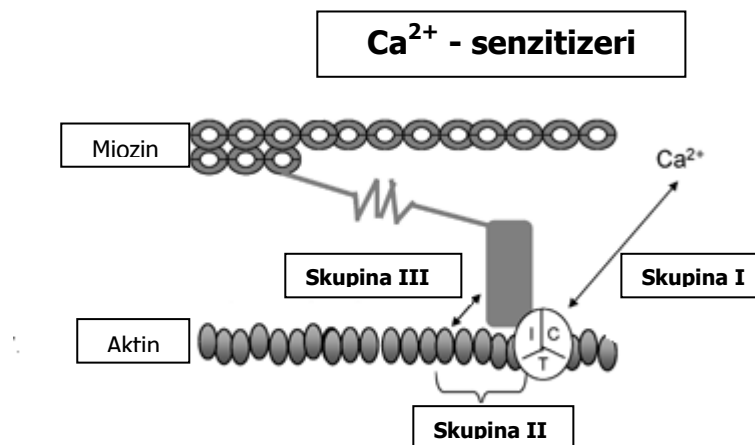
Ovisno o njihovom djelovanju, odnosno o vrsti interakcije s mišićnim vlaknom, Ca<sup>2+</sup>- senzitizeri su podijeljeni u tri skupine (*tablica 2*).

*Tablica 2.* Vrste inotropnih lijekova koji pojačavaju osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija (Ca<sup>2+</sup>- senzitizeri).

Ime	Kemijski sastav	Klasifikacija	Opis
<b>EMD 57033</b>	tiadiazinon	skupina III	uporaba u veterini
<b>ORG 30029</b>	karboksimidamid	vjerojatno skupina III?	laboratorijsko ispitivanje
<b>CGP 48506</b>	benzodiazocin	nepoznata? direktni kontakt s aktinom (skupina II) ili miozinom	laboratorijsko ispitivanje
<b>MCI-154</b>	piridazinon	skupina I	klinički pokusi u Japanu
<b>Pimobendan</b>	piridazinon	skupina I	klinička uporaba
<b>Levosimendan</b>	piridazinon	skupina II	klinička uporaba

Lijekovi skupine I djeluju na interakciju između troponina C i iona kalcija povećavajući osjetljivost troponina C za kalcij. Lijekovi skupine II direktno djeluju na tanki miofilament (aktin), te na taj način produžavaju vrijeme preklapanja aktinsko-miozinskih vlakana (*eng. the cross-bridge-cycle*) i stabiliziraju kompleks troponin C-Ca<sup>2+</sup>. Za razliku od skupine I, lijekovi skupine II ne mijenjaju afinitet troponina C za kalcij. Lijekovi skupine III imaju više mehanizama aktivacije ciklusa preklapanja aktinsko-miozinskih vlakana (47,48). Mehanizme djelovanja s obzirom na skupine Ca<sup>2+</sup>-senzitizera shematski prikazuje *slika 1*.

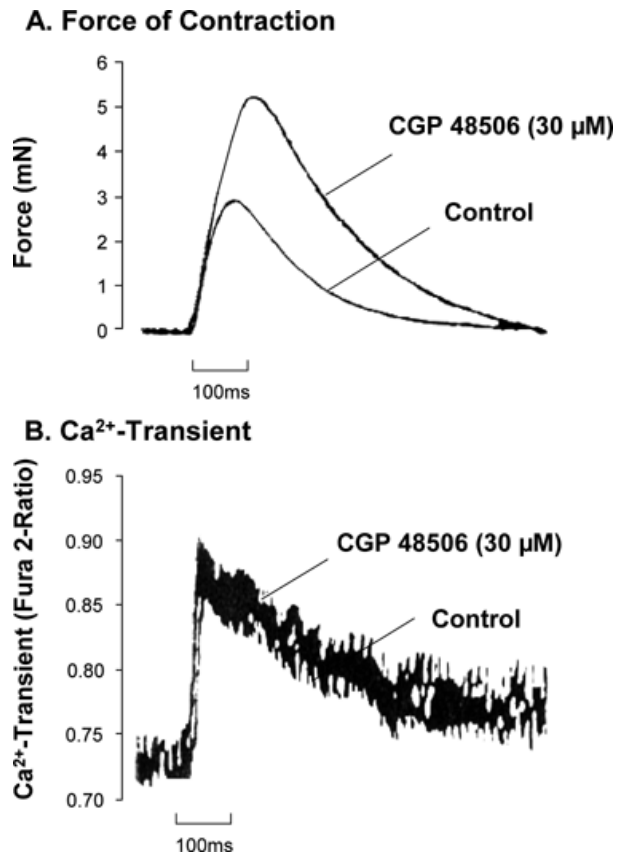
*Slika 1.* Mehanizmi djelovanja prema skupinama Ca<sup>2+</sup>-senzitizera.



Tijekom diastole razina intracelularnog Ca<sup>2+</sup> je niska, a zbog konformacijskih promjena tropomiozina i kompleksa troponina (troponin I, C, T) na aktinskom vlaknu ne zbiva se preklapanje vlakana aktina i miozinske glavice. Kada se poveća koncentracija Ca<sup>2+</sup> u citosolu miofibrila tijekom sistole, Ca<sup>2+</sup> se veže za troponin C i dolazi do konformacijskih promjena tropomiozina i kompleksa troponina rezultirajući interakcijom miozinske glavice i aktinskog vlakna. Smanjena koncentracija Ca<sup>2+</sup> u stanici ili prestanak sinteze ATP-a rezultira završetkom ove interakcije (49).

Snagu kontrakcije ovisnu o porastu intracelularnog Ca<sup>2+</sup> u izoliranom humanom mišiću miokarda nakon primjene Ca<sup>2+</sup>-senzitizera CGP 48506 prikazuje *grafikon 1*. CGP 48506 izaziva povećanje snage kontrakcije, a bez promjene koncentracije intracelularnog Ca<sup>2+</sup>. Isti grafikon pokazuje da CGP 48506

istovremeno produžava vrijeme relaksacije što može dovesti do pogoršanja dijastoličke funkcije srca. Pogoršanje dijastoličke funkcije srca mogu izazvati i neki drugi lijekovi iz skupine  $\text{Ca}^{2+}$ -senzitizera (npr. EMD 57033 i CGP 48506)(48,50).



*Grafikon 1.* Istovremeno mjerenje porasta intracelularnog  $\text{Ca}^{2+}$  i izometričke snage kontrakcije u izoliranom humanom mišiću miokarda nakon primjene CGP 48506 (48).

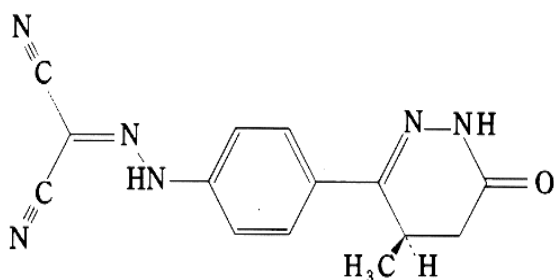
U nekim patološkim kliničkim stanjima (npr. zatajenje srca, acidoza nakon ishemije ili *stunning*-a miokarda), za razliku od katekolaminskih lijekova,  $\text{Ca}^{2+}$ -senzitizeri pojačavaju snagu kontrakcije miokarda. Problem mogućeg pogoršanja dijastoličke disfunkcije u sklopu zatajenja srca tijekom primjene derivata piridazinona (levosimendan, pimobendan, MCI-154) i aktivnog metabolita levosimendana OR-1896 praktično ne postoji jer oni imaju djelomični učinak poput inhibitora fosfodiesteraze III izoenzima (47).

## 1.3. LEVOSIMENDAN

### 1.3.1. FARMAKOKINETIKA, FARMAKODINAMIKA I SIGURNOST PRIMJENE LEVOSIMENDANA

Levosimendan (Simdax®, Ximdan®, Daxim®, Simevo®, Tropodan®, Zendan®, Simtac®) s kemijskim sastavom (-)-(R)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-okso-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]-propanedinitril, s molekulskom težinom od 280,3 i empirijskom formulom  $C_{14}H_{12}N_6O$  lipofilni je otopljeni žuti prašak (slika 2).

Slika 2. Levosimendan - kemijski sastav i tvornički pripravak



Levosimendan slijedi karakteristike lijeka linearnog farmakokinetičkog profila u dozi od 0,05 do 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , bilo u zdravih dobrovoljaca ili u bolesnika sa zatajenjem srca. Bioraspoloživost mu iznosi oko 85%, a volumen distribucije 0,2 L/kg. Nakon početne intravenske doze (bolus doza tijekom 10 minuta) izaziva snažan vazoaktivni učinak, s vršnim učinkom od 10 do 30 minuta, a učinak traje i do 2 sata nakon završetka infuzije. Levosimendan se oko 97-98% veže na proteine plazme, primarno na albumin. Kompletно se metabolizira konjugacijom od strane N-acetil cisteinglicina ili cisteina. Klirens levosimendana iznosi oko 3 mL/min/kg, a vrijeme poluživota oko jedan sat. Više od 95% doze levosimendana izluči se iz organizma unutar jednog tjedna (približno 54% izluči se urinom, a oko 44% fecesom). Nisu



potvrđene interakcije levosimendana s kaptoprilom, beta-blokatorima, varfarinom, digitalisom i alkoholom (etanol). Postoji sinergistički vazodilatatorni učinak ako se primjeni zajedno s izosorbid-5-mononitratom (51,52,53).

Prolongirani hemodinamski učinak posljedica je djelovanja njegova dva metabolita, OR-1855 i OR-1896, sintetiziranih od nemetaboliziranog levosimendana (oko 5%). OR-1855 ili aminofenilpiridazinon je reducirani oblik levosimendana u tankom crijevu, koji se nakon reapsorpcije acetilira od strane N-acetiltransferaze u krajnji i aktivni oblik OR-1896. Metaboliti dostižu vršnu koncentraciju u plazmi za 2 dana od prestanka primjene levosimendana. Vrijeme poluživota OR-1896 je oko 75 do 80 sati. Metabolit OR-1896 dokazano je učinkovit u slučaju potrebe za dugotrajnijom inotropnom potporom u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Zbog dugog vremena poluživota, aktivni metabolit OR-1896 može biti djelotvoran i 7 do 9 dana nakon završetka 24-satne infuzije levosimendana. Kivikko i suradnici (54) su u studiji na bolesnicima s teškim srčanim zatajenjem dokazali prolongirani učinak metabolita levosimendana zbog povećane kronotropije koja je trajala do 14 dana nakon što je 7-dnevna infuzija levosimendana bila zaustavljena. Načini eliminacije aktivnog metabolita OR-1896 kao i njegove potencijalne interakcije s drugim lijekovima još nisu istražene. Nuspojave vezane za učinak ovog aktivnog metabolita također još nisu dokazane. Kontraindikacije za primjenu levosimendana su: mehanička opstrukcija izlaznog trakta klijetke ili smetnje dijastoličkog punjenja klijetke, značajna hipotenzija, ventrikulska tahikardija i torsades de pointes, teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) i teško oštećenje jetre (55,56,57).

### **1.3.2. HEMODINAMSKI UČINCI LEVOSIMENDANA**

Levosimendan je predstavnik II skupine  $\text{Ca}^{2+}$ -senzitizera. Derivat je piridazinon-dinitrila koji vežući se za N-nastavak troponina C povećava snagu kontraktilnosti miokarda, a bez popratnog povećanja koncentracije intracelularnog kalcija u srčanom mišiću ili učinka na cAMP ili beta-receptore srca. Stabilizira konformaciju  $\text{Ca}^{2+}$ -troponin C, a bez učinka na afinitet vezanja s  $\text{Ca}^{2+}$ . Učinak mu je ovisan o koncentraciji kalcija, što znači da je za njegovu aktivnost potrebna visoka koncentracija intracelularnog  $\text{Ca}^{2+}$  tijekom sistole (58). To je jedan od razloga zašto njegova primjena ne pogoršava dijastoličku funkciju srca, odnosno, produžava

odgođenu relaksaciju. Drugi razlog njegovog snažnog inotropnog učinka, a bez popratnog učinka na dijasoličku funkciju jest njegovo djelovanje inhibicijom fosfodiesteraze III izoenzima. Naime, levosimendan kao neselektivni inhibitor ovog enzima 1300 puta je potentniji i 90 puta selektivniji od enoksimona, selektivnog inhibitora fosfodiesteraze III izoenzima (59,60). Iako strukturalno vrlo sličan molekulama lijekova koje pripadaju skupini inhibitora fosfodiesteraze, levosimendan za razliku od ove skupine lijekova ne povećava intracelularnu razinu cAMP-a u miocitu (61). Povećanje kontraktilnosti posljedica je produženog vremena preklapanja aktinsko-miozinskih vlakana, a ne povećanja ukupnog broja preklapanja vlakana (51,62,63). Postignuta inotropija uz normalnu intracelularnu razinu kalcija u miokardu može prevenirati neželjene učinke intracelularne hiperkalcemije kao što je povećanje utroška kisika i pojavu malignih aritmija. Ovaj mehanizam je jedinstvena odlika levosimendana u odnosu na sve dosadašnje inotropne lijekove (64,65).

Levosimendan uz inotropni učinak izaziva i vazodilaciju djelovanjem na ATP-osjetljive kalijeve ( $K_{ATP}$ )-kanale, smještene u stanicama glatkih mišića krvnih žila, miocita srca i mitohondrija. Na navedene kanale djeluje sinergistički zajedno s nukleotidom difosfatom (66,67,68). Otvaranjem ATP-osjetljivih kalijevih ( $K_{ATP}$ )-kanala levosimendan smanjuje venski priljev i tlačno opterećenje srca. Istim mehanizmom izaziva vazodilataciju koronarnih krvnih žila povećavajući protok kroz njih, te stoga ima antiishemijski i *antistunning* učinak. Mehanizam nastanka *stunning-a* direktno je vezan za smanjenje osjetljivosti miofibrila za kalcij (69). Levosimendan izaziva vazodilataciju u koronarnim, plućnim, renalnim splahnhičnim, cerebralnim i sistemskim arterijama, te u portalnom i sistemskom venskom krvotoku (70,71). Vazodilatacijom plućnog arterijskog bazena levosimendan smanjuje tlakove punjenja desne klijetke i na taj način povećava kontraktilnost desnog srca (72,64). Za razliku od kontinuirane infuzije dobutamina (5 - 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), 24-satna infuzija levosimendana (0,1 - 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) u bolesnika s niskim minutnim volumenom srca poboljšala je funkciju bubrega smanjivši razinu kreatinina u serumu. Za razliku od milrinona i dobutamina, levosimendan u splahnhičnom bazenu povećava oksigenaciju mukoze želuca, te povećava venski protok i dostavu kisika u portalnom bazenu (73,74,75).

Eksperimentalne i kliničke studije koje su ispitivale levosimendan potvrdile su njegov učinak na povećanje kontraktilnosti zbog povećanja intracelularnog  $\text{Ca}^{2+}$  tijekom sistole, ali i poboljšanja dijasoličke funkcije LV zbog smanjenja  $\text{Ca}^{2+}$  u

citosolu mitohondrija tijekom dijastole (76,77). Levosimendan izaziva smanjenje vremena izovolumne relaksacije, kako u eksperimentalnim tako i u kliničkim uvjetima, i na taj način poboljšava dijastoličku funkciju srca (78). U visokim koncentracijama ( $>0,3 \mu\text{m}$  ili  $>100 \text{ ng/ml}$ ) levosimendan djeluje kao inhibitor fosfodiesteraze III izoenzima, no u terapijskim kliničkim koncentracijama ( $0,03 - 0,3 \mu\text{m}$  ili  $10 - 100 \text{ ng/ml}$ ) taj učinak je manje izražen (79).

Levosimendan u terapijskim koncentracijama ( $\geq 0,1 \mu\text{m}$ ) ovisno o dozi povećava frekvenciju srca. Ovaj kronotropni učinak dokazan je u eksperimentalnih modela, zdravih dobrovoljaca i u bolesnika s zatajenjem srca ishemijske etiologije NYHA II-IV razreda (80). Smatra se da je povećanje frekvencije srca posljedica kompenzatorne aktivacije baroreceptorskog refleksa zbog vazodilatacije (81). Kronotropija je osobito izražena nakon primjene bolusa lijeka. S druge strane, niže koncentracije bolus doze lijeka ( $3 - 12 \mu\text{g/kg}$ ) ili peroralnog pripravka levosimendana imaju neutralni učinak na kronotropiju (82,83). Kliničke učinke levosimendana prikazuje *tablica 3*.

*Tablica 3.* Dvojaki mehanizam djelovanja levosimendana

---

Vežanje za srčani troponin C, a bez povećanja intracelularnog  $\text{Ca}^{2+}$

- povećanje kontraktilnosti
- neutralni učinak / poboljšana dijastolička funkcija?  
(ne produžava / skraćuje vrijeme izovolumne relaksacije)
- ne povećava potrošnju kisika

Vežanje za ATP-osjetljive kalijeve ( $\text{K}_{\text{ATP}}$ )-kanale

- vazodilatacija ( $\downarrow$  venskog priljeva i tlačnog opterećenja srca)
  - antiishemijski učinak
  - antistunning učinak (kardioprotekcija)
-

### 1.3.3. LEVOSIMENDAN U RANDOMIZIRANIM KLINIČKIM STUDIJAMA

Kliničke studije provedene u bolesnika s akutnim i kroničnim zatajenjem srca liječenih beta<sub>1</sub>-adrenergičkim agonistima i inhibitorima fosfodiesteraze III pružaju jasne dokaze o limitu njihove primjene jer nije došlo do očekivanog duljeg preživljenja tih bolesnika. Stoga se sve više provodi randomiziranih kliničkih studija u kojima se ispituje obećavajući učinak levosimendana. Proizveden od finske farmakološke tvrtke (*Orion<sup>®</sup> Corp., Espoo Finland*), levosimendan je prvi puta registriran u Švedskoj 2000. godine. Danas je registriran i u kliničkoj je uporabi u oko 30 država diljem svijeta (Europa, Južna Amerika), uključujući i Hrvatsku od 2006. godine (84). Europsko udruženje kardiologa je 2001. godine dalo odobrenje za njegovu primjenu, a 2005. godine izdalo nove smjernice u liječenju akutnog zatajenja srca, gdje levosimendan pripada IIa razredu lijekova za liječenje bolesnika s kliničkom slikom niskog minutnog volumena srca uzrokovanog sistoličkom disfunkcijom, a bez značajnije hipotenzije. Ovaj inotropni lijek pokazao se klinički superiornijim od katekolamina i inhibitora fosfodiesteraze III izoenzima za spomenutu indikaciju (85,86).

#### **Levosimendan u bolesnika s zatajenjem srca**

Prema literaturnim podacima, od svih vazoaktivnih lijekova levosimendan je jedini lijek koji poboljšava klinički oporavak bolesnika s akutnim zatajenjem srca (87,88). "Dose-ranging" studija, prva dvostruko-slijepa i placebo-kontrolirana studija analizirala je učinke različitih doza levosimendana i uspoređivala ih s placeboom i s dobutaminom u dozi od 6 µg/kg/min u 151 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca. Levosimendan je primjenjen tijekom 10 minuta kao inicijalna doza od 3, 6, 12, 24 i 36 µg/kg, a nakon toga kontinuirano tijekom 24 sata u dozi od 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, i 0,6 µg/kg/min. Na kraju 24 sata sve doze levosimendana su značajno smanjile plućni okluzivni kapilarni tlak (PCWP) u odnosu na infuziju dobutamina, a infuzije levosimendana 0,4 i 0,6 µg/kg/kg izazvale su značajno povećanje minutnog volumena srca (CO). Nije bilo značajnih razlika u promjeni udarnog volumena (SV) između skupina u kojih je primjenjen levosimendan i dobutamin. Istraživači su

zaključili da su optimalne doze levosimendana od 6-24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tijekom 10 minuta, nakon kojih slijedi kontinuirana infuzija u dozi od 0,05-0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (80).

"Dose-escalation" studija je dvostruko-slijepa, placebo-kontrolirana studija ispitivana na 146 bolesnika s akutnim zatajenjem srca i sistoličkom disfunkcijom LV. Levosimendan je primjenjen kao bolus doza 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , a zatim 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Nakon toga, kontinuirana infuzija levosimendana je titrirana sve do maksimalne doze od 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Levosimendan je ovisno o dozi povećao SV i CO, te smanjio PCWP u odnosu na placebo. Uz hemodinamski učinak, levosimendan je u svim dozama nakon 6 sati primjene, pokazao dobar klinički učinak značajno smanjujući dispneju i umor u akutno dekompenziranih bolesnika (89).

Bolesnicima s kroničnim zatajenjem srca levosimendan je primjenjen (6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , a potom 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) već postojećoj kontinuiranoj infuziji dobutamina i furosemida. Nakon 24-satne terapije kombinirana inotropna potpora dobutamina i levosimendana pokazala je bolji učinak na indeks srca (CI) i PCWP nego infuzija dobutamina (90). Tjedna intermitentna primjena 8-satne ili 24-satne infuzije levosimendana uz kontinuiranu infuziju dobutamina poboljšala je 45-dnevno preživljenje u 36 konsekutivnih bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom i poodmaklim kroničnim zatajenjem srca (NYHA III-IV). Ista studija je pokazala da se nakon 48-satne primjene levosimendana značajno smanjila koncentracija proupalnog interleukina-6, te topljivih Fas i Fas-liganda u plazmi (91).

U LIDO studiji, randomiziranoj i dvostruko-slijepoj studiji, uspoređivan je učinak levosimendana s učinkom dobutamina u 203 bolesnika s niskim minutnim volumenom srca, istisnom frakcijom lijeve klijetke (LVEF)  $< 35\%$ , CI  $< 2,5$  L/min/m<sup>2</sup>, i PCWP  $> 15$  mmHg. Levosimendan je primjenjen u bolus dozi od 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tijekom 10 minuta, te kontinuiranoj infuziji 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  tijekom 24 sata, a dobutamin u kontinuiranoj infuziji od 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Značajno veći postotak bolesnika je doživio hemodinamski oporavak u levosimendanskoj skupini (28% levosimendanska skupina i 15% dobutaminska skupina) jer je došlo do povećanja CO za  $\geq 30\%$  i smanjenja vrijednosti PCWP za  $\geq 25\%$  («primary end-point»). Liječenje levosimendanom bilo je udruženo s duljim preživljenjem i manjim 31-dnevnim mortalitetom. Na kraju 6-mjesečnog istraživanja značajno je manji mortalitet zabilježen u levosimendanskoj skupini u odnosu na dobutaminsku skupinu

( $p = 0,029$ ). Ukupno je 26% bolesnika umrlo u levosimendanskoj skupini, dok je u dobutaminskoj skupini 38% (92).

U CASINO studiji, randomiziranoj i dvostruko-slijepoj, uspoređivan je 24-satni učinak kontinuirane infuzije levosimendana s dobutaminom i placebom u bolesnika s dekompenziranim niskim minutnim volumenom srca i s LVEF < 35%. Studija je prekinuta nakon šest mjeseci i uključenih 299 bolesnika (od planiranih 600) radi smanjenog mortaliteta u levosimendanskoj skupini (mortalitet u levosimendanskoj skupini bio je 18%; u dobutaminskoj skupini 42%; u skupini s placebom 28,3%) (93).

REVIVE studija, kao placebo-kontrolirana i dvostruko-slijepa studija, istraživala je učinak levosimendana (12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tijekom 10 minuta, zatim kontinuirana infuzija od 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kroz 50 minuta uz povećanje infuzije sve do 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  idućih 23 sata) u odnosu na placebo u bolesnika koji su imali akutno zatajenje srca s LVEF  $\leq 35\%$ , dispneju u mirovanju i potrebu za intravenskim diureticima. Nakon pilot studije (REVIVE-1) u kojoj su klinički i hemodinamski parametri praćenja ("end-point") pokazali 24-satno i 5-dnevno statistički neznačajno poboljšanje u levosimendanskoj skupini, krenulo je istraživanje REVIVE-2 studije. U ovu studiju bilo je uključeno 600 bolesnika koji su bili na terapiji dobutaminom, nitroglicerinom i neseritidom. Tijekom kliničkog pogoršanja uključen je levosimendan (15% bolesnika) ili nije uključen levosimendan - kontrolna skupina (26% bolesnika). Levosimendanska skupina imala je veću incidenciju hipotenzije, epizoda ventrikulske tahikardije i fibrilacije atrijske, te veći rani mortalitet u odnosu na kontrolnu skupinu (15,1% u odnosu na 11,6%) (94).

SURVIVE studija je ispitivala incidenciju mortaliteta ("primary end-point") u 1327 hospitaliziranih bolesnika radi akutnog zatajenja srca i LVEF  $\leq 30\%$ , te primjene inotropne potpore nakon intravenske primjene diuretika i/ili vazodilatatora. Nakon 180 dana ispitivanja nije bilo značajnije razlike u incidenciji mortaliteta između skupina (26%-tni mortalitet u levosimendanskoj skupini i 28%-tni mortalitet u dobutaminskoj skupini) (95). Poznate kliničke studije koje su ispitivale učinak levosimendana u bolesnika sa zatajenjem srca navedene su u *tablici 4* (96).

Tablica 4. Kliničke studije koje su ispitivale učinak levosimendana u bolesnika sa zatajenjem srca

(modificirana tablica iz De Luca L i sur. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. Eur Heart J 2006;27;1908-20.)

<i>Studija</i>	<i>Bolesnici</i>	<i>Doza</i>	<i>Usporedba</i>	<i>Cilj</i>	<i>Ishod</i>
<b>Nieminem</b> i sur.	151 s teškim zatajenjem srca	3–36 µg/kg + 0.05–0.6 µg/kg/min	Dobutamin (6 µg/kg /min) i placebo	Učinak na hemodinamiku	Hemodinamski učinak levosimendana ovisan o dozi
<b>Slawsky</b> i sur.	146 s uznapredovalim zatajenjem srca	6 µg/kg + 0.1–0.4 µg/ kg/min	Placebo	Učinci na hemodinamiku i simptome	Kliničko i hemodinamsko poboljšanje
<b>Kivikko</b> i sur.	146 s dekompenziranim zatajenjem srca	6 µg/kg + 0.1–0.4 µg/ kg/min	Placebo	Utvrđiti prolongirani hemodinamski učinak levosimendana	Hemodinamski učinak tijekom 48 h kontinuirane infuzije i 24 h nakon završetka 24-h infuzije
<b>Nanas</b> i sur.	18 refraktorno na dobutamin i furosemid	6 µg/kg + 0.2 µg/kg/ min, kao pomoćna terapija	Dobutamin (10 µg/kg/ min)	Procjena kombinirane inf. dobutamina i levosimendana u terminalnom zatajenju srca	Hemodinamsko i kliničko poboljšanje tijekom 24 h
<b>Parissis</b> i sur.	27 s dekompenziranim zatajenjem srca	6 µg/kg + 0.1–0.4 µg/ kg/min	Placebo	Učinak na proupalne markere	Smanjenje razine interleukina-6, te Fas i Fas-liganda u plazmi
<b>LIDO</b> studija	103 s teškim zatajenjem srca	24 µg/kg + 0.1 µg/kg/ min	Dobutamin (5 µg/kg/ min)	Učinci na hemodinamiku i ishod	Hemodinamsko poboljšanje i 180-dnevno preživljenje
<b>CASINO</b> studija	227 s dekompenziranim zatajenjem srca (↓ minutni volumen srca)	16 µg/kg + 0.2 µg/kg/ min	Dobutamin (10 µg/kg/ min) i placebo	Učinci na smrtnost tijekom pogoršanja zatajenja srca	Smanjenje smrtnosti
<b>REVIVE</b> studija	700 s zatajenjem srca i simptomima u mirovanju	0.1–0.2 µg/kg/min (I)	Placebo	Učinci na kliničke parametre	Poboljšanje kliničkih simptoma, ↓ razine kreatinina i natriuretskog peptida mozga
<b>SURVIVE</b> studija	1327 s dekompenziranim zatajenjem srca i uz primjenu inotropa	12µg/kg + 0.1–0.2 µg/ kg/min	Dobutamin (5–40 µg/ kg/min)	Praćenje 180-dnevnog mortaliteta	Nije bilo razlike u mortalitetu između levosimendana i dobutamina

## **Levosimendan u bolesnika s ishemijskom bolesti srca**

RUSSLAN studija, dvostruko-slijepa i placebo-kontrolirana studija, ispitivala je četiri različite doze levosimendana (od 6 do 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tijekom 10 minuta, a potom od 0,1 do 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kontinuirana infuzija) primjenjene tijekom 6 sati, u odnosu na placebo. Ukupno 504 bolesnika je randomizirano u jednu od pet skupina, jer su ispunili kriterije uključenja: akutni infarkt miokarda unutar 5 dana od ispitivanja, Rtg nalazom potvrđena disfunkcija LV (kongestija ili edem pluća) i potreba za inotropnom potporom zbog kliničke slike zatajenja srca unatoč konvencionalnoj terapiji. Mortalitet je bio manji u levosimendanskim skupinama nakon 6-satne infuzije, 24 sata, 14-og dana i 180-tog dana, u odnosu na placebo. Veća incidencija nuspojava (hipotenzije i ishemije) uočena je u levosimendanskoj skupini s najvećom dozom lijeka. Najpogodnija doza levosimendana u skupini bolesnika s akutnim infarktom miokarda bila je od 6 do 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tijekom 10 minuta, a potom od 0,1 do 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (97).

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom su 10 minuta nakon perkutane koronarne intervencije randomizirani u levosimendansku (24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tijekom 10 minuta) ili placebo skupinu. Hemodinamski parametri su u ovih 24 bolesnika izmjereni prije i 20 minuta nakon početka infuzije lijeka. U levosimendanskoj skupini došlo je do poboljšanja sistoličke funkcije miokarda uz očuvanu dijastoličku funkciju (76).

Intravenska primjena levosimendana je u 10 bolesnika tijekom koronarografije lijeve i desne koronarne arterije poboljšala koronarni protok povećavajući dijametar koronarnih krvnih žila, te je smanjila koronarni otpor i ekstrakciju kisika u miokardu (70). 26 konsekutivnih bolesnika s teškom disfunkcijom LV radi STEMI infarkta, podvrgnutih hitnoj primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, bilo je randomizirano u levosimendansku ili placebo skupinu. Nakon bolus doze levosimendana koronarni protok u infarciranim područjima miokarda bio je značajno veći (98). U drugoj studiji je učinjen transmitralni Doppler i tkivni Doppler 24 sata nakon primarne perkutane koronarne intervencije u 52 konsekutivna bolesnika zbog prednjeg STEMI infarkta. U odnosu na placebo, u bolesnika liječenih levosimendanom došlo je do poboljšanja dijastoličke funkcije LV (99). Kliničke studije koje su ispitivale učinak levosimendana u bolesnika s ishemijskom bolesti srca navedene su u *tablici 5* (96).



*Tablica 5. Kliničke studije koje su ispitivale učinak levosimendana u bolesnika s ishemijskom bolesti srca*

(modificirana tablica iz De Luca L i sur. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. Eur Heart J 2006;27;1908-20.)

<i>Studija</i>	<i>Bolesnici</i>	<i>Doza</i>	<i>Usporedba</i>	<i>Cilj</i>	<i>Ishod</i>
<b>Sonntag</b> i sur.	24 s akutnim koronarnim sindromom	24 µg/kg tijekom 10 min	Placebo	Učinak na funkciju lijeve klijetke nakon koronarne angioplastike	Levosimendan je poboljšao sistoličku funkciju miokarda
<b>De Luca</b> i sur.	26 s akutnim infarktom miokarda	12 µg/kg tijekom 10 min	Placebo	Učinci na hemodinamiku i brzinu koronarnog protoka nakon primarne angioplastike	Levosimendan je poboljšao hemodinamiku i koronarni protok
<b>Michaelis</b> i sur.	10 s koronarnom bolesti srca	24 µg/kg tijekom 10 min	—	Učinak na koronarke i dostavu kisika u miokardu	Levosimendan je izazvao vazodilataciju koronarnih arterija, te smanjio njihov otpor i ekstrakciju kisika u miokardu
<b>RUSSLAN</b> studija	504 s zatajenjem lijeve klijetke zbog akutnog infarkta miokarda	0,1-0,4 µg/kg/min	Placebo	Učinak na mortalitet i moguće nuspojave (hipotenzija i ishemija)	Incidencija ishemije i/ili hipotenzije bila je jednaka u svim skupinama. Mortalitet je bio niži 14-og i 180-og dana u levosimendanskim skupinama

### **Levosimendan u bolesnika s kliničkom slikom šoka**

Zbog vazodilatatornog učinka levosimendana, djelovanjem na ATP-osjetljive kalijeve ( $K_{ATP}$ )-kanale, levosimendan nije lijek izbora u kliničkim stanjima šoka. Nekoliko kliničkih studija potvrdilo je hemodinamsko poboljšanje u bolesnika s kliničkom slikom šoka ako se kombiniraju katekolamini s levosimendanom. U 10 bolesnika s kliničkom slikom kardiogenog šoka, koji je nastupio nakon akutnog infarkta miokarda ili nakon operacijskog zahvata aortokoronarnog premoštenja, primjenjena je intraaortalna balonska pumpa i infuzija noradrenalina s ciljem optimalizacije srednjeg arterijskog tlaka  $>65$  mmHg. Nakon toga primjenjen je kontinuirano levosimendan u dozi  $0,1 \mu\text{g/kg/min}$  tijekom 24 sata. Hemodinamski odgovor je nakon kombinacije ovih lijekova bio značajno bolji. Naime, došlo je do porasta CO uz smanjenje sistemske vaskularne rezistencije (SVR). U četiri bolesnika ukinuta je katekolaminska potpora i preživjeli su 6 mjeseci (100). U 28 bolesnika sa slikom septičkog šoka i disfunkcijom LV nakon 48-satne infuzije dobutamina primjenjena je infuzija levosimendana ili je bez levosimendana nastavljena infuzija dobutamina ( $5 \mu\text{g/kg/min}$ ). Ehokardiografijom i gastričnom tonometrijom utvrđeno je u bolesnika levosimendanske skupine poboljšanje regionalne i sistemske hemodinamike. Levosimendan je smanjio end-dijastolički volumen LV i koncentraciju laktata, a povećao klirens kreatinina (101).

Levosimendan je poboljšao oporavak bolesnika s NYHA klasifikacijom III-IV i s disfunkcijom desne klijetke jer je smanjio plućnu hipertenziju (64). Za razliku od dobutamina, levosimendan je pokazao veće smanjenje PCWP-a, te stoga može biti lijek izbora u bolesnika s reverzibilnim povećanjem plućnog tlaka, kao npr. u bolesnika tijekom i neposredno nakon transplantacije srca (92).

#### **1.3.4. LEVOSIMENDAN U KARDIJALNOJ KIRURGIJI**

Levosimendan je u kardiokirurških bolesnika ispitivan, svega, u nekoliko prospektivnih kliničkih studija (*tablica 6*). Lileberg i suradnici (102) u prvoj randomiziranoj i dvostruko-slijepoj studiji pratili su koronarnu hemodinamiku i potrošnju kisika u miokardu nakon primjene levosimendana. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine s obzirom na dozu lijeka: infuzija levosimendana tijekom 5

minuta u dozi od 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n=8) ili 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n=7) ili placebo (n=8). Svi bolesnici s LVEF većom od 30% bili su podvrgnuti elektivnom aortokoronarnom premoštenju. Hemodinamska mjerenja učinjena su u šest vremenskih perioda, unutar jednog sata od završetka infuzije levosimendana. Frekvencija srca (HR) se povećala za 11 otkucaja/minuti 20 minuta nakon primjene veće doze levosimendana. Nakon obje doze levosimendana značajno se povećao CO, te smanjila SVR i plućna vaskularna rezistencija (PVR). Protok kroz koronarni sinus se povećao od 28 na 42 ml nakon primjene obje doze levosimendana, dok je potrošnja kisika u miokardu ostala nepromijenjena.

U drugoj randomiziranoj studiji, Nijhawan i suradnici (103) istražili su hemodinamski učinak levosimendana nakon završetka CPB. 15 minuta prije završetka CPB, 18 bolesnika s očuvanom LVEF randomizirano je u tri skupine prema dozi lijeka: levosimendan u nižoj dozi (18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus doza tijekom 10 minuta, a nakon toga kontinuirana infuzija 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  tijekom 6 sati), levosimendan u višoj dozi (36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  u bolus dozi tijekom 10 minuta, te kontinuirano 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), te placebo. Sistemska hemodinamika (povećanje minutnog i udarnog volumena srca, frekvencije srca, te smanjenje sistemske i plućne vaskularne rezistencije) i koronarna hemodinamika (povećanje protoka kroz koronarni sinus) bile su poboljšane u obje levosimendanske skupine. Unatoč tome, nije došlo do povećane potrošnje kisika niti veće incidencije pojave aritmija u levosimendanskim skupinama.

Rajek i suradnici (104) prvi su istražili učinak levosimendana (0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) u 8 bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca i LVEF oko 20%, koji su podvrgnuti elektivnom kardiokirurškom zahvatu. Svi bolesnici su uspješno skinuti s CPB i nisu imali potrebu za mehaničkom potporom intraaortalne balonske pumpe. 60 minuta od početka primjene lijeka, CO je dramatično porastao (5 L/min) i ostao je u visokim vrijednostima tijekom prvog poslijeoperacijskog dana, dok se PCWP u istom vremenskom periodu značajno snizio. Nije bilo promjene vrijednosti HR i srednjeg arterijskog tlaka (MAP) u istom vremenskom razdoblju. Druge kliničke studije ispitivane na prijeoperacijski rizičnijim kardiokirurškim bolesnicima potvrđuju povoljni hemodinamski učinak levosimendana (105,106). Lehmann i suradnici (107) primjenili su levosimendan (bolus 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , kontinuirana infuzija 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) prethodno već primjenjenim katekolaminima u 10 visokorizičnih

kardioloških bolesnika. Bolesnici su imali kliničku sliku kardiogenog šoka i/ili uz kardiopulmonalno oživljavanje, a podvrgnuti su hitnom operacijskom zahvatu CABG. Svi bolesnici su nakon prvog pokušaja uspješno skinuti s CPB. Samo su dva bolesnika trebala potporu intraaortalnom balonskom pumpom. 8 bolesnika je preživjelo bez kliničke slike multiorganskog zatajenja. Labriola i suradnici (108) ispitali su učinak levosimendana (bolus doza 12 µg/kg te kontinuirana infuzija 0,1 µg/kg/min) u kardiokirurških bolesnika s teškom disfunkcijom LV nakon kardiokirurškog operacijskog zahvata. U 8 od 11 bolesnika došlo je do povećanja CI za više od 30% i smanjenja PCWP ispod 18 mmHg unutar 3 sata od početka primjene lijeka. Siirila-Waris i suradnici (109) primjenili su kontinuiranu infuziju levosimendana u skupini kardiokirurških bolesnika neposredno prije ili poslije operacijskog zahvata (unutar 12 sati od skidanja klembe s aorte). Većina bolesnika imala je prije operacijskog zahvata tešku disfunkciju LV ili teškoće kod skidanja bolesnika s izvantjelesnog krvotoka. Maksimalno trajanje kontinuirane infuzije levosimendana u 16 bolesnika iznosilo je 29 sati.

Akutna slabost srca ili sindrom niskog minutnog volumena srca događa se u oko 1% kardiokirurških bolesnika nakon operacijskog zahvata (110). Hemodinamski kriteriji za dijagnozu akutne slabosti srca jesu sistolički krvni tlak niži od 90 mmHg, plućni okluzivni kapilarni tlak viši od 18 mmHg, te indeks srca manji od 2,2 L/min/m<sup>2</sup>, uz normalnu vrijednost ioniziranog kalcija u serumu (111). Rao i suradnici (112) definirali su hemodinamske kriterije akutne slabosti srca kao potrebu inotropne ili mehaničke potpore dulje od 30 minuta da se dosegne sistolički krvni tlak viši od 90 mmHg, te indeks srca veći od 2,2 L/min/m<sup>2</sup>. Levosimendan (12-24 µg/kg tijekom 10 minuta, a potom kontinuirana infuzija 24 sata 0,1-0,2 µg/kg/min) je primijenjen u 15 bolesnika podvrgnutih aortokoronarnom premoštenju radi nemogućnosti skidanja bolesnika s CPB. U tih bolesnika konvencionalna medikamentna potpora katekloaminima i mehanička potpora intraaortalnom balonskom pumpom nije bila dovoljna. Ukupno je 93,3% bolesnika uspješno skinuto s CPB, a u 53,3% bolesnika došlo je do porasta indeksa srca i arterijskog tlaka (113).

U randomiziranoj, placebo-kontroliranoj i četverostruko-maskiranoj studiji, prvoj do sada u bolesnika podvrgnutih OPCABG operacijskom zahvatu i s normalnom funkcijom LV (n = 33), Barišin i suradnici (114) dokazali su novu terapijsku mogućnost levosimendana. Naime, primjena levosimendana od 12

$\mu\text{g/kg/10}$  minuta, u odnosu na  $24 \mu\text{g/kg/10}$  minuta i placebo, pokazala je povoljniji učinak na sistoličku funkciju srca. Levosimendan se u zaključku istraživanja predlaže kao nova obećavajuća terapijska opcija u gore spomenutoj skupini bolesnika.

U drugoj dvostruko-slijepoj randomiziranoj i placebo-kontroliranoj studiji na sličnoj skupini bolesnika podvrgnutih OPCABG operacijskom zahvatu ( $n = 24$ ) primjenjen je levosimendan  $12 \mu\text{g/kg/10}$  minuta i placebo. Hemodinamski parametri (indeks srca, indeks udarnog volumena srca i istisna frakcija LV) praćeni su 10 i 60 minuta nakon primjene lijeka. Kao i u prethodnoj studiji, levosimendan je pokazao povoljan učinak na sistoličku funkciju lijeve klijetke (115).

*Tablica 6. Kliničke studije koje su ispitivale učinak levosimendana u kardijalnoj kirurgiji*

(modificirana tablica iz De Luca L i sur. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. Eur Heart J 2006;27;1908-20.)

<i>Studija</i>	<i>Bolesnici</i>	<i>Doza</i>	<i>Usporedba</i>	<i>Cilj</i>	<i>Ishod</i>
<b>Lilleberg</b> i sur.	23 nakon aortokoronarnog premoštenja	8 ili 24 µg/kg	placebo	Učinci na sistemsku i koronarnu hemodinamiku i potrošnju substrata u miokardu	Levosimendan je povećao minutni volumen srca i poboljšao koronarni protok, a bez povećanja potrošnje kisika u miokardu
<b>Labriola</b> i sur.	11 s teškom disfunkcijom lijeve klijetke nakon operacije srca	12 µg/kg + 0.1 µg/kg/min	—	Učinak na sindrom niskog minutnog volumena nakon operacije srca	U 8 bolesnika indeks srca je bio veći za >30%, a plućni okluzivni tlak manji od 18 mmHg unutar 3 sata od infuzije
<b>Nijhawan</b> i sur.	18 nakon aortokoronarnog premoštenja	0.2 - 0.3 µg/kg/min	placebo	Učinak nakon primjene izvantjelesnog krvotoka	Povećan je minutni volumen srca i smanjena sistemska vaskularna rezistencija
<b>Lehmann</b> i sur.	10 nakon hitnog aortokoronarnog premoštenja	6 µg/kg + 0,2 µg/kg/min + katekoloamini	—	Učinci na poboljšanje hemodinamike i smanjenje mortaliteta	Uspješno prvo skidanje s izvantjelesnog krvotoka, skraćen boravak u jedinici intenzivnog liječenja
<b>Barišin</b> i sur.	31 tijekom i nakon aortokoronarnog premoštenja bez primjene izvantjelesnog krvotoka	12 ili 24 µg/kg	placebo	Učinci na ishemijsko oštećenje miokarda tijekom i nakon aortokoronarnog premoštenja bez primjene izvantjelesnog krvotoka	Povećan minutni volumen srca i istisna frakcija srca, te smanjena sistemska vaskularna rezistencija

### 1.3.5. LEVOSIMENDAN I PREKONDICIONIRANJE SRCA

Prekondicioniranje se danas smatra najsnažnijom poznatom fiziološkom antiishemijskom intervencijom (116). Ono predstavlja opću prilagodbu stanice na prijeteće oštećenje, a uključuje endogene mehanizme zaštite. Mehanizmi su zaduženi za popravljavanje funkcije i/ili stukture stanice uzrokovane reverzibilnim oštećenjem. Ishemija i reperfuzija primjeri su prijetećeg oštećenja miocita. Ako ishemija uzrokovana okluzijom koronarne arterije traje dulje od 15 do 20 minuta događa se ireverzibilno oštećenje stanice miocita i stanična smrt (117). No, djelomična okluzija izaziva postupno smanjenje kontraktilne sposobnosti miocita, poznato kao kibernacija. Kratki periodi ishemije miokarda mogu pobuditi paradoksnu toleranciju na prijeteće dugotrajnije razdoblje ishemije i značajno smanjiti veličinu infarkta. Ovaj zaštitni fenomen poznat je kao ishemijsko prekondicioniranje srca (118,119).

Murry i suradnici (120) prvi opisuju 1986. godine mehanizam «prekondicioniranja» i eksperimentalno ga potvrđuju na srcu psa. Oni su animalno srce izložili protokolu prekondicioniranja s kratkim i opetovanim epizodama regionalne ishemije. Nakon 40-minutne ishemije miokarda rezultat je bio smanjenje veličine infarkta s 29% na samo 7% uz protokol prekondicioniranja. Zaštitni mehanizmi prekondicioniranja ograničavajućeg su djelovanja, a podjeljeni su u dvije faze. Prvu fazu, ranu fazu prekondicioniranja, otkrili su isti autori (120). Ona se zbiva neposredno nakon početka ishemije, traje 2-3 sata reperfuzije i karakterizirana je snažnom zaštitom miokarda. Druga faza, faza kasnog prekondicioniranja, zbiva se 24 sata nakon početka ishemije, traje oko 72 sata i karakterizirana je slabijom zaštitom miokarda (121,122). Vezana je za prevenciju veličine infarkta i poslijeishemijsku prolongiranu sistoličku disfunkciju vijabilnog tkiva miokarda (123). Ovo stanje *stunning*-a karakterizira, nakon ponovne uspostave koronarnog protoka, normaliziranje funkcije srca koje se uspostavlja satima i danima. Tako, npr. ako okluzija koronarne krvne žile traje jednu minutu sistolička funkcija je normalizirana za oko 30 minuta; ako okluzija traje 15 minuta za potpuni oporavak sistoličke funkcije potrebno je više od 6 sati. U takvim stanjima inotropni lijekovi mogu brže oporaviti sistoličku disfunkciju (117).

Mehanizam nastanka *stunning*-a direktno je vezan za smanjenje osjetljivosti miofibrila za kalcij (124). Stoga je preventivna primjena inotropnih lijekova tijekom OPCABG operacijskog zahvata opravdana, čak i u bolesnika koji prijeoperacijski

imaju neoštećenu funkciju LV (125,126). Levosimendan, kao predstavnik nove skupine inotropnih lijekova, stabilizira konformaciju  $\text{Ca}^{2+}$ -troponin C i povećava intracelularnu razinu  $\text{Ca}^{2+}$  tijekom sistole, a bez učinka na sami afinitet vezanja  $\text{Ca}^{2+}$ . S druge strane vezanjem za ATP-osjetljive kalijeve ( $\text{K}_{\text{ATP}}$ )-kanale izaziva vazodilataciju i antiishemijski učinak. U eksperimentalnoj studiji na bioptičkom materijalu srca nakon okluzije i reperfuzije koronarne arterije levosimendan je značajno smanjio veličinu infarkta (127). Poznato je da je otvaranje  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -kanala, bilo u sarkolemi ili mitohondriju, glavni mehanizam ishemijskog i farmakološkog prekondicioniranja srca (128,129). Otvarači  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -kanala bilo u eksperimentalnoj ili kliničkoj primjeni jesu nikorandil, bemakalin i diazoksid (130,131). Obzirom na ove jedinstvene mehanizme djelovanja (učinak na  $\text{Ca}^{2+}$ -troponin C i  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -kanale) levosimendan bi mogao biti lijek izbora u stanjima *stunning*-a tijekom operacijskog zahvata OPCABG. Eksperimentalne studije su potvrdile ulogu levosimendana, kao otvarača  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -kanala smještenih u mitohondriju i sarkolemi miocita (68,132,133,134). Učinkovitost levosimendana u *stunning*-u miokarda potvrđena je u dvije eksperimentalne studije i u jednoj kliničkoj studiji u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji (135,136,76). Tritatepe i suradnici (137) u pilot studiji na 24 bolesnika podvrgnutih konvencionalnom aortokoronarnom premoštenju potvrdili su perioperacijski kardioprotektivni učinak levosimendana. Bolesnici u kojih je primjenjen levosimendan (24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tijekom 10 minuta) neposredno prije početka operacije u odnosu na bolesnike koji su primili placebo imali su bolje hemodinamske parametre i manji perioperacijski porast troponina I. Autori su, stoga, zaključili da kratka infuzija levosimendana u svakodnevnim kliničkim uvjetima kardijalnih operacijskih zahvata učinkom prekondicioniranja može smanjiti intraoperacijsku ozljedu miokarda.



## 2. CILJ

Tijekom operacijskog zahvata aortokoronarnog premoštenja na kucajućem srcu i bez uporabe izvantjelesnog krvotoka, zbog manipulacije na kucajućem srcu, često nastaje prolazna hemodinamska nestabilnost i prolazno sistoličko zatajenje LV što zahtijeva inotropnu potporu.

Cilj istraživanja bio je pratiti:

- 1) neposredni (akutni) hemodinamski učinak levosimendana, jer se tijekom operacijskog zahvata zbog vertikalizacije srca zbiva hemodinamska nestabilnost (*eng. primary end-point*),
- 2) prolongirani (odgođeni) hemodinamski učinak metabolita levosimendana u JIL-u kad postoji mogućnost hemodinamske nestabilnosti zbog reperfuzijskih ozljeda i stunning-a miokarda (*eng. secondary end-point*),
- 3) kardioprotektivni učinak i sigurnost primjene levosimendana zbog mogućih komplikacija i nuspojava vezanih za njegovu primjenu, te kratkoročni i dugoročni mortalitet bolesnika (*eng. safety end-point*).

### 3. BOLESNICI I METODE

#### Bolesnici

Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva bolnice i informiranog pristanka bolesnika, 33 bolesnika koji su podvrgnuti OPCABG operacijskom zahvatu, uključeno je u istraživanje. Rezultati neposrednog (akutni) hemodinamskog učinka levosimendana objavljeni su kao randomizirana, placebo-kontrolirana i četverostruko-maskirana studija (114). Ostali rezultati koji se odnose na prolongirani (odgođeni) hemodinamski učinak metabolita levosimendana, te kardioprotektivni učinak i sigurnost primjene levosimendana objavljuju se u disertaciji kao retrospektivno istraživanje. Svi bolesnici koji su imali ispunjene kriterije uključenja podvrgnuti su OPCABG operacijskom zahvatu.

Klinički uključni kriteriji bili su sljedeći:

- \* dob do 70 godina,
- \* Cardiac Anesthesia Risk Evaluation (CARE) skor I i II stupnja (138),
- \* angiografski dokazana značajna koronarna bolest,
- \* istisna frakcija lijeve klijetke, LVEF  $\geq$  45%,

Bolesnici sa sljedećim kliničkim osobitostima isključeni su iz istraživanja:

- \* bolesti srca koje nisu ishemijske geneze (kongenitalne, valvularne, intrakardijalni shunt),
- \* patologija jednjaka, operacijski zahvat gornjeg gastrointestinalnog trakta,
- \* stanje nakon zračenja medijastinuma,
- \* preboljeli infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult unutar 3 mjeseca s obzirom na početak operacijskog zahvata,
- \* obstruktivna ili restriktivna plućna bolest,
- \* zatajenje bubrega (kreatinin u serumu  $>115\mu\text{mol/L}$ ),
- \* zatajenje jetre (bilirubin 1,5 puta veći od gornje granice),
- \* sepsa ili multiorgansko zatajenje,
- \* bolesnici s hemodinamskom nestabilnosti koji su na farmakološkoj ili mehaničkoj inotropnoj potpori,

\* bolesnici koji nisu u sinus ritmu, koji imaju ritam ugrađenog elektrostimulatora, s blokom grana i AV blokovima visokog stupnja.

Kriterij isključenja tijekom operacijskog zahvata bili su:

\* moguća hemodinamska nestabilnost (elevacija ili denivelacija ST-spojnice za više od 1,5 mm na EKG monitoru, frekvencija srca >100 otkucaja/min, sistolički arterijski tlak <90mmHg, primjena vazokonstriktora ili drugog inotropnog lijeka, te potreba za elektrostimulacijom).

### **Protokol studije**

U cilju istraživanja neposrednog hemodinamskog učinka levosimendana, bolesnici su randomizirani metodom slučajnih brojeva u tri jednake skupine: dvije levosimendanske i placebo skupinu. Bolesnici prve levosimendanske skupine (skupina Levo-L, n = 11) primili su nižu intravensku dozu lijeka od 12 µg/kg (*Simdax®; Orion Corporation, Espoo, Finland*). Bolesnici druge levosimendanske skupine (skupina Levo-H, n = 11) primili su višu intravensku dozu lijeka od 24 µg/kg. Treća skupina bila je placebo (skupina Pl, n = 11). Izgled kontinuirane infuzije placeba bio je identičan aktivnom lijeku (riboflavinofosfat 0,4 mg, etanol 100 mg i 5% glukoza da se dobije žuta boja).

Iz istraživanja je isključeno 2 bolesnika, stoga je samo 31 bolesnik ušao u konačnu statističku analizu i rezultate studije. Prvi bolesnik (skupina Pl) je isključen jer je ispunio dva kriterija isključenja tijekom operacijskog zahvata (110 otkucaja/min i elevacija ST-spojnice u inferiornim odvodima EKG-a za 2,3 mm). Drugi bolesnik (skupina Levo-H) nije primio višu dozu levosimendana jer je kirurg promijenio odluku i bolesnik je podvrgnut konvencionalnom operacijskom zahvatu aortokoronarnog premoštenja uz primjenu izvantjelesnog krvotoka.

Pet minuta nakon završetka indukcije anestezije infuzijskom pumpom Omnicare Graseby (*SIMS Graseby Ltd.; Watford, UK*) primjenjen je lijek kontinuirano tijekom 10 minuta kroz centralni venski kateter. Nakon indukcije i prije početka primjene lijeka radi optimalizacije venskog priljeva (raspon vrijednosti centralnog venskog tlaka između 10 i 12 mmHg) primjenjena je infuzija 500 mL 6%

hydroxyethylstarch (*HAES-sterile 6% in saline 0,9%, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany*).

### **Tehnika anestezije**

Kardijalni lijekovi dugog djelovanja (ACE inhibitori) prekinuti su 24 sata prije početka operacijskog zahvata. Ostali lijekovi primjenjeni su dva sata, a premedikacija pola sata prije početka operacijskog zahvata. Svi bolesnici za premedikaciju dobili su morfij (*Morphine Merck®, Merck KGaA, Darmstadt, Germany*) 0,1 mg/kg. Tijekom indukcije primjenjen je midazolam (*Dormicum®, F.Hoffman-La Roche Ltd, Basel, Switzerland*) 0,1 mg/kg i.v., fentanil (*Fentayl®, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium*) 5-7 µg/kg i.v. i pavulon (*Pancuronii bromidum®, N.V. Organon, Oss, Netherlands*) 0,1 mg/kg i.v. Nakon endotrahealne intubacije, bolesnici su priključeni na mehaničku ventilaciju (*Primus, Dräger, Lübeck, Germany*), uz volumen udisaja 8 mL/kg i frekvencije disanja 12 u minuti. Anestezija je održavana kisikom i sevofluranom (*Sevorane®, Abbott Laboratories S.A., Queenborough, U.K.*) 1-1,3 minimalne alveolarne koncentracije (MAC), te bolus dozama fentanila i pavulona.

### **Hemodinamsko mjerenje**

Hemodinamsko praćenje bolesnika sastojalo se od 5-odvodnog EKG-a, pulsno oksimetra i kapnografa. Nakon postavljanja katetera (*Arrow; International, Reading, PA, USA*) u radijalnu arteriju za direktno mjerenje invazivnog arterijskog tlaka, Seldingerovom tehnikom kroz desnu unutarnju jugularnu venu, srednjim pristupom uveden je 5-lumenski Swan-Ganz (PAK) kateter i 3-lumenski centralni venski kateter (*Arrow International*) za praćenje tlakova plućne arterije i desne pretkljetke. Komorice (*Peter von Berg, Kirchseeon, Germany*) su nulirane na razini lijeve pretkljetke. Frekvencija srca, krivulje arterijskog i venskih tlakova, te napredovanje PAK-a sve do pozicije okluzije, obično oko 55-60 cm od mjesta punkcije, praćeni su na monitoru (*Hewlet Packard Viridia CMS; Böblingen, Germany*).

Mjerenje minutnog volumena srca temeljilo se na metodi bolus termodilucije (139,140,141,142). Indikator, 10 mL 5% glukoza sobne temperature, primjenio se tijekom 4 sekunde na proksimalnom kraju PAK-a. Nakon 5 mjerenja, minutni volumen srca određen je iz tri srednja mjerenja koja su bila unutar 10% vrijednosti. Termistor na distalnom kraju katetera detektirao je promjenu temperature krvi. Promjena temperature krvi grafički je bila prikazana kao termodilucijska krivulja na monitoru za termodiluciju (*Cardiac Output Computer AI-07350; Arrow International*). Površina ispod krivulje određivala je veličinu minutnog volumena desnog srca. Nakon mjerenja plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka, ostali hemodinamski parametri (indeks srca - CI, sistemska i plućna vaskularna rezistencija - SVR i PVR, udarni volumen i njegov indeks - SV i SVI, te radni indeks lijeve i desne klijetke - LVSWI i RVSWI) izračunali su se prema standardnim formulama, što prikazuje *tablica 7* (139).

*Tablica 7.* Standardne formule za izračunavanje hemodinamskih parametara

CI (L/min/m <sup>2</sup> )	CO/BSA*
SVR (dyne·sec/cm <sup>2</sup> )	(MAP** - CVP) x 80 / CO
PVR (dyne·sec/cm <sup>2</sup> )	(MPAP*** - PCVP) x 80 / CO
SV (mL/min)	CO/HR
SVI (mL/m <sup>2</sup> )	CI/HR
LVSWI (g·m/m <sup>2</sup> )	[(MAP-PCWP)] x SVI x 0,0136
RVSWI (g·m/m <sup>2</sup> )	[(MPAP-CWP)] x SVI x 0,0136

Legenda: \*BSA=tjelesna težina + tjelesna visina - 60/100; \*\*MAP-srednji sistemski arterijski tlak; \*\*\*MPAP-srednji plućni arterijski tlak

U sljedećim vremenskim intervalima izmjereni su hemodinamski parametri: *prije početka infuzije lijeka (H1), odmah nakon završetka infuzije (H2), 5 minuta nakon infuzije lijeka (H3), 20 minuta nakon infuzije lijeka (H4), 50 minuta nakon infuzije lijeka (H5) i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (H6)*. Izmjereni su i izračunati sljedeći hemodinamski parametri:

- \* frekvencija srca (**HR**),
- \* srednji arterijski tlak (**MAP**),
- \* plućni okluzivni kapilarni tlak (**PCWP**)
- \* minutni volumen srca (**CO**),
- \* udarni volumen srca (**SV**) i
- \* sistemska vaskularna rezistencija (**SVR**).

## **Ehokardiografsko mjerenje**

Nakon indukcije anestezije i postavljenih intravaskularnih katetera transezofagusna sonda (*biplane transducer EUP-ES 322/EUP-ES 533, 5 MHz; Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan*) postavlja se u jednjak, na udaljenosti oko 35-40 cm od usta. Daljnje pozicioniranje i praćenje sonde prati se na ekranu ultrazvučnog aparata (*Hitachi EUB-555®; Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan*). Sva ehokardiografska mjerenja, u apneji i tijekom mehaničke ventilacije izmjerena su tri puta, randomizirano, tijekom respiracijskog ciklusa.

Kontraktilnost miokarda označava inotropno stanje miokarda (intrizička napetost miofibrila) i najtočnije govori o sistoličkoj funkciji srca, a najčešće se mjeri istisnom frakcijom. Nakon postavljanja sonde, pronašao se kratki, odnosno poprečni presjek kroz sredinu oba papilarna mišića mitralnog zalistka (*eng. transgastric mid short-axis view*) i izmjerila se dimenzija LV u sistoli i dijastoli. Nakon toga izmjerila se frakcija skraćanja i izračunala istisna frakcija i endsistolički volumen lijeve klijetke (143,144,145).

U sljedećim vremenskim intervalima izmjereni su ehokardiografski parametri: *prije početka infuzije lijeka (E1), odmah nakon završetka infuzije (E2), 5 minuta nakon infuzije lijeka (E3), 20 minuta nakon infuzije lijeka (E4) i 50 minuta nakon infuzije lijeka (E5)*. Izmjereni su sljedeći ehokardiografski parametri:

- \* istisna frakcija lijeve klijetke (**LVEF**) i
- \* endsistolički volumen lijeve klijetke (**LVESV**).

## **Kardioprotektivni učinak**

Za procjenu veličine ishemijske ozljede tijekom i nakon OPCABG operacijskog zahvata, odnosno potvrdu mogućeg kardioprotektivnog učinka levosimendana pratila se dinamika markera ishemijske miokarda - kreatin kinaza (CK), MB-izoenzim kreatin kinaza (CK-MB) i troponin I (TnI) u serumu. Kliničke studije potvrdile su otpuštanje TnI u serum unutar nekoliko sati od ishemijske ozljede ili akutnog infarkta miokarda, s najvećim porastom od 8 do 12 sati nakon incidenta. Povećanje TnI ostaje i do 10 dana nakon ishemijskog incidenta (146). Dinamika TnI u serumu kvantificirana je imunoesajskom tehnikom - MEIA (engl. Microparticle Enzyme Immunoassay) uz pomoć reagensa - AxSYM Troponin-I ADV (*AxSYM*

*Troponin-I ADV Reagent Pack; Abbot Laboratories, Abbot Park, Illinois, U.S.A.)* na AxSYM analizatoru (147). Kod interpretacije nalaza bila je poznata činjenica da prisutnost reumatoidnog faktora ili heterofilnih antitijela može dati lažno pozitivne rezultate (148).

Kardioprotektivni markeri za procjenu veličine ishemije:

✱ **CK** i **CK-MB** izmjereni su u serumu *prije početka infuzije lijeka (F1), te približno oko 12 sati (F2) i 48 sati (F3) nakon završetka aortokoronarnog premoštenja,*

✱ **TnI** izmjeren je u serumu *prije početka infuzije lijeka (T1), te približno 8 sati (T2) i 24 sata (T3) nakon završetka aortokoronarnog premoštenja.*

### **Prolongirani hemodinamski učinak i sigurnost primjene levosimendana**

Rezultati koji se odnose na prolongirani (odgođeni) hemodinamski učinak metabolita levosimendana, te kardioprotektivni učinak i sigurnost primjene levosimendana uzeti su iz «Cardio-Base», baze podataka Odjela za kardiokirurgiju KB Dubrava i protokola intenzivnog liječenja Odjela kardijalne anestezije s intenzivnim liječenjem, Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. U jedinici intenzivnog liječenja praćen je klinički oporavak bolesnika unutar 48 sati nakon primjene levosimendana. Uz hemodinamsko mjerenje prolongiranog hemodinamskog učinka (H6) i navedeni kardioprotektivni učinak (CK, CK-MB, TnI), praćenje u jedinici intenzivnog liječenja obuhvatilo je sljedeće:

✱ *duljinu vremena provedenu na mehaničkoj ventilaciji, veličinu krvarenja i nadoknadu koncentrata eritrocita unutar prva 24 sata, duljinu ostanka bolesnika u JIL-u i duljinu hospitalizacije.*

Zabilježene su moguće *komplikacije* (npr. aritmije, ishemija, hipotenzija) i *nuspojave* lijeka, koje se mogu javiti neposredno nakon primjene lijeka, te unutar 48 sati boravka bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Na kraju, zabilježen je:

✱ *kratkoročni* (tijekom 14 dana) *mortalitet* bolesnika (*eng. short-term mortality*) i

✱ *dugoročni* (tijekom 180 dana) *mortalitet* bolesnika (*eng. long-term mortality*).

## Statističke metode

Numerički podatci opisani su sljedećim parametrima:

- aritmetička sredina,
- standardna devijacija,
- medijan,
- interkvartilni raspon,
- minimalna vrijednost
- maksimalna vrijednost

Kvalitativni podatci opisani su njihovim frekvencijama.

Za usporedbu tri neovisne skupine (dvije levosimendanske i placebo) kod numeričkih varijabli primjenjen je Kruskal-Walisov test. Zbog relativno male veličine uzorka primjenjen je neparametrijski test, jer nije bilo moguće testirati varijable na normalnost raspodjele. Kako bi se utvrdila razlika između pojedinih parova ispitivanih skupina koje čine eventualnu razliku utvrđenu Kruskal-Walisovim testom, primijenjen je Mann-Whitneyev test uz korekciju zbog višestrukog testiranja. Za usporedbu kvalitativnih podataka primjenjen je Hi-kvadrat test, odnosno, ukoliko je bilo potrebno Fisherov egzakti test.

Za usporedbu promjena mjerenih u različitim vremenskim točkama, unutar svake istraživane skupine, primjenjen je Friedmanov test. Kako bi se pronašle razlike u pojedinim parovima mjerenja primjenjen je Wilcoxonov test sume rangova s predznacima, korigiranim s obzirom na višestruko testiranje.

Za analizu podataka koristila se programska podrška SAS System for Windows Release 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.).



## 4. REZULTATI

U studiju je bilo uključeno 33 bolesnika. Iz istraživanja je tijekom operacijskog zahvata isključeno 2 bolesnika, stoga je samo 31 bolesnik ušao u konačnu statističku analizu i rezultate studije. Demografski podatci i prijeoperacijske karakteristike bile su slične u sve tri skupine bolesnika (*tablica 8*). Srednja životna dob bolesnika bila je 61 godina. Najmlađi bolesnik (37 godina) pripadao je Pl skupini, a najstariji (77 godina) Levo-L skupini. Bolesnici su bili brojniji po muškom spolu (27 bolesnika). Istisna frakcija lijeve klijetke bila je očuvana u svih bolesnika, a iznosila je u prosjeku 57%. Najviše bolesnika s preboljelim infarktom bilo je u Levo-H skupini (7 bolesnika), a najmanje u Levo-L skupini (3 bolesnika). Prosječan period od nastanka infarkta miokarda do početka operacijskog zahvata bio je 14 mjeseci u skupini Pl, 11 mjeseci u skupini Levo-L, te 20 mjeseci u skupini Levo-H ( $p = 0,052$ ). Većina bolesnika bila je na dugotrajnoj prijeoperacijskoj terapiji nitratima,  $\beta$ -antagonistima i kalcij-blokatorima.

Tijekom operacijskog zahvata bilo je malo značajnih hemodinamskih poremećaja. Jedan bolesnik iz skupine Pl bio je isključen iz studije jer je ispunio dva kriterija isključenja tijekom operacijskog zahvata (110 otkucaja/min i elevacija ST-spojnice u inferiornim odvodima EKG-a za 2,3 mm). U dva navrata korišten je esmolol radi tranzitne tahikardije uzrokovane ishemijom miokarada, te noradrenalin uslijed pada arterijskog tlaka zbog kirurške manipulacije na srcu. Bolesnici obje skupine su u prosjeku dobili 2 do 3 aortokoronarne prenosnice. Operacijske karakteristike prikazane su u *tablici 9*.

Tablica 8. Prijeoperacijske karakteristike bolesnika

Prijeoperacijske karakteristike	Bolesnici						P‡
	PI (n=10)		Levo-L (n=11)		Levo-H (n=10)		
Dob (godine)	57,90	10,44	62,73	8,27	62,00	6,09	0,558
Spol m	8		9		8		
ž	2		2		2		
Površina tijela (m <sup>2</sup> )	1,96	0,12	1,94	0,17	2,04	0,15	0,238
Istisna frakcija (%)	58,00	5,37	56,36	7,77	56,00	6,15	0,786
Kardiovaskularna bolest (bolesnici)							
Hipertenzija	5		8		6		
Infarkt miokarda	5		3		7		
Vrijeme od infarkta do operacije (mjeseci)	14,30	26,96	11,09	10,86	19,70	31,17	0,052
Inzult	0		1		0		
Periferna vaskularna bolest	0		0		1		
Dijabetes melitus	4		6		2		
Lijekovi (bolesnici)							
Nitrati	9		9		8		
β-antagonisti	8		7		8		
Kalcij-blokatori	6		4		4		

Legenda: rezultati su izraženi kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD); ‡statistička značajnost utvrđena Kruskal-Wallis testom

Tablica 9. Operacijske karakteristike bolesnika

Operacijske karakteristike	Bolesnici						P‡
	PI (n=10)		Levo-L (n=11)		Levo-H (n=10)		
Lijekovi (bolesnici)							
Noradrenalin	1		0		1		
Esmolol	1		1		0		
Vrijeme koronarne okluzije* (min)	9,50	4,40	10,64	4,69	9,30	4,37	0,728
Aortokoronarne prenosnice (broj)	2,40	0,70	2,54	0,82	2,30	0,48	0,653

Legenda: rezultati su izraženi kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD); \*zbroj svih pojedinačnih okluzija koronarnih arterija; ‡statistička značajnost utvrđena Kruskal-Wallis testom.

Nakon operacijskog zahvata svi bolesnici su u jedinici intenzivnog liječenja bili priključeni na respirator i hemodinamski praćeni. Nije bilo statističke značajnosti u vremenu provedenom na mehaničkoj ventilaciji između skupina bolesnika. Prosječno vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji iznosilo je 12 sati. Bolesnici iz skupine Pl i Levo-L su najmanje vremena proveli na respiratoru (6 sati), dok je bolesnik iz skupine Levo-H bio najduže na respiratoru (26 sati). Nije bilo statističke značajnosti između skupina bolesnika u veličini krvarenja, niti u primjeni koncentrata eritrocita tijekom prvih 24 sata od dolaska u JIL. Bolesnici su boravili u jedinici intenzivnog liječenja između 2 i 4 dana, u prosjeku 2,5 dana. Duljina hospitalizacije iznosila je u prosjeku 16 dana. Najkraće hospitalizirani bolesnik bio je iz skupine Levo-L (8 dana), a najdulje hospitalizirani (28 dana) iz skupine Pl. Poslijeoperacijske karakteristike prikazane su u *tablici 10*.

*Tablica 10.* Poslijeoperacijske karakteristike bolesnika

Poslijeoperacijske karakteristike	Bolesnici						P‡
	Pl (n=10)		Levo-L (n=11)		Levo-H (n=10)		
Mehanička ventilacija (sati)	11,20	3,71	13,00	6,04	12,50	5,66	0,884
Krvarenje prvih 24 sata (mL)	718,0	375,2	757,0	469,9	751,0	315,1	0,983
Primjena koncentrata eritrocita prvih 24 sata (mL)	296,0	245,5	288,0	408,5	356,0	375,2	0,754
Boravak u jedinici intenzivnog liječenja (dani)	2,30	0,48	2,50	0,71	2,60	0,70	0,604
Duljina hospitalizacije (dani)	16,40	5,60	15,20	4,54	16,11	3,48	0,852
Mortalitet (broj bolesnika)							
kratkoročni (tijekom 14 dana)		1		1			
dugoročni (tijekom 180 dana)				1		1	

Legenda: rezultati su izraženi kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD); ‡statistička značajnost utvrđena Kruskal-Wallis testom.

Mjerenje hemodinamskih parametara u sve tri skupine učinjeno je prije početka infuzije lijeka (H1), odmah nakon završetka infuzije (H2), 5 minuta nakon infuzije lijeka (H3), 20 minuta nakon infuzije lijeka (H4), 50 minuta nakon infuzije lijeka (H5) i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (H6). Statistički su analizirani sljedeći hemodinamski parametri: frekvencija srca (HR), srednji arterijski tlak (MAP), plućni okluzivni kapilarni tlak, minutni volumen i udarni volumen srca, te sistemska vaskularna rezistencija (SVR). Neposredni (akutni) hemodinamski učinak levosimendana izražen je kao vrijednost od H1 do H5, a prolongirani (odgođeni) hemodinamski učinak kao vrijednost H6.

Rezultati mjerenja navedenih hemodinamskih parametara za sve tri skupine bolesnika (skupina Pl, Levo-L i Levo-H) prikazani su u *tablicama 11 i 12*, a izražene u rezultatima kao medijan. Vrijednosti frekvencije srca unutar Pl skupine nisu se značajnije povećale ( $p = 0,138$ ). Najveća vrijednost frekvencije srca bila je 50 minuta nakon infuzije lijeka. U druge dvije skupine došlo je do značajnog porasta frekvencije srca. U Levo-L skupini frekvencija srca je stalno rasla nakon primjene lijeka uz statističku značajnost ( $p = 0,009$ ). Početna vrijednost 70 otkucaja/minuti rasla je do 80 otkucaja/minuti 5 minuta nakon infuzije lijeka, sve do maksimalne vrijednosti od 82 otkucaja/minuti 48 sati nakon aortokoronarnog premoštenja. U Levo-H skupini došlo je također do značajnog porasta u frekvenciji srca ( $p < 0,001$ ). Najveći porast zabilježen je 20 minuta nakon primjene levosimendana, od početne vrijednosti 60 otkucaja/minuti do maksimalne vrijednosti 79 otkucaja/minuti. Najveće absolutne vrijednosti u HR zabilježene su u Pl skupini i to u vremenima od H4 do H6. Uspoređujući sve tri ispitivane skupine, statistička značajnost je postojala u početnom mjerenju HR, prije početka infuzije lijeka ( $p = 0,048$ ). Vrijednost HR bila je značajno manja u Levo-H skupini, u odnosu na Pl skupinu ( $p = 0,045$ ).

Visina srednjeg arterijskog tlaka ostala je ista nakon primjene lijeka unutar Pl skupine ( $p = 0,081$ ), Levo-L skupine ( $p = 0,225$ ) i Levo-H skupine ( $p = 0,253$ ). Najmanja vrijednost (75 mmHg) zabilježena je u skupini Levo-H, a najveća (89 mmHg) u skupini Pl u vremenu H2, neposredno nakon završetka infuzije lijeka. Uspoređujući sve tri skupine bolesnika, nije bilo statističke značajnosti u promjeni srednjeg arterijskog tlaka u mjerenjima H1 do H6. Vrijednosti plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka, također se nisu značajnije mijenjale unutar skupine Pl ( $p = 0,850$ ) i skupine Levo-L ( $p = 0,831$ ). Vrijednost PCWP unutar skupine Levo-H značajno se

smanjila nakon primjene lijeka ( $p = 0,014$ ). Najmanja vrijednost PCWP od 13 mmHg izmjerena je 20 minuta nakon primjene lijeka u skupini Levo-L i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja u skupini Levo-H. Uspoređujući sve tri skupine bolesnika, nije bilo statističke značajnosti u promjeni plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka u mjerenjima od H1 do H6 (*tablica 11*).

Minutni volumen srca nije se statistički značajno povećao unutar Pl skupine nakon primjene lijeka. U levosimendanskim skupinama došlo je do značajnog povećanja minutnog volumena srca (Levo-L skupina za  $p = 0,001$ ; Levo-H skupina za  $p < 0,001$ ). U Levo-L skupini najveće povećanje CO dogodilo se 5 minuta nakon infuzije lijeka, od početne vrijednosti 4,15 do 5,80 L/min. U Levo-H skupini najveće povećanje CO dogodilo se odmah nakon završetka infuzije levosimendana, od početne vrijednosti 4,26 do 6,04 L/min. Uspoređujući značajnost povećanja vrijednosti CO između skupina, minutni volumen je značajno porastao u H2 mjerenju ( $p = 0,004$ ), H3 mjerenju ( $p = 0,033$ ), H5 mjerenju ( $p = 0,040$ ) i H6 mjerenju ( $p = 0,005$ ). Uspoređujući Levo-H i Pl skupinu, minutni volumen srca bio je značajno veći u Levo-H skupini (H2 i H6 za  $p = 0,006$ ; H3 za  $p = 0,027$  i H5 za  $p = 0,021$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u povećanju minutnog volumena srca uspoređujući skupinu Pl i Levo-L, te skupinu Levo-L i Levo-H (*tablica 12*).

Vrijednosti udarnog volumena nisu se značajnije povećale nakon primjene lijeka u Pl skupini i Levo-L skupini. SV se maksimalno povećao za 4 mL/otkucaju u Pl skupini i to 20 minuta nakon primjene lijeka, a u Levo-L skupini za 11 mL/otkucaju odmah nakon završetka infuzije levosimendana. Značajno povećanje udarnog volumena dogodio se u Levo-H skupini ( $p = 0,004$ ). Neposredno nakon završetka infuzije levosimendana SV se u Levo-H skupini povećao za 20 mL/otkucaju. Povećanje SV u levosimendanskim skupinama bilo je ovisno o dozi lijeka. Uspoređujući sve tri skupine bolesnika, zabilježeno je značajno povećanje SV samo u mjerenju odmah nakon završetka infuzije ( $p = 0,006$ ). Značajno se povećao udarni volumen u skupini Levo-H u odnosu na skupinu Pl ( $p = 0,006$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u povećanju udarnog volumena srca uspoređujući skupinu Pl i Levo-L, te skupinu Levo L i Levo-H.

Sistemska vaskularna rezistencija se nakon primjene lijeka značajno smanjila u skupini Levo-L ( $p = 0,028$ ) i Levo-H ( $p < 0,001$ ). Smanjenje sistemske vaskularne rezistencije je kao i povećanje udarnog volumena bilo ovisno o veličini doze levosimendana. U obje levosimendanske skupine najveće smanjenje SVR dogodilo se neposredno nakon primjene levosimendana. Zbog snažne vazodilatacije koja je uslijedila odmah nakon primjene lijeka došlo je do smanjenja SVR u Levo-L skupini za  $300 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ , a u Levo-H skupini za  $500 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ . Uspoređujući smanjenje SVR između skupina, najveće se smanjenje dogodilo tijekom H2 mjerenja. Značajno smanjenje SVR dogodilo se u Levo-H skupini u odnosu na skupinu Pl ( $p = 0,006$ ). Nije bilo statistički značajnijeg smanjenja SVR uspoređujući Pl i Levo-L skupinu ( $p = 0,060$ ), te Levo L i Levo-H skupinu ( $p = 0,456$ ) (*tablica 12*).

Tablica 11. Hemodinamski parametri izmjereni kao akutni učinak (H1-H5) i prolongirani učinak (H6) nakon primjene lijeka, opisani kao srednja vrijednost (prosjeak), standardna devijacija (SD), medijan i interkvartilni raspon (raspon).

Hemodinamski parametri		Bolesnici												Statistika‡
		PI (n=10)				Levo-L (n=11)				Levo-H (n=10)				
		prosjeak	SD	medijan	raspon	prosjeak	SD	medijan	raspon	prosjeak	SD	medijan	raspon	
Frekvencija srca (otkucaj/min)	H1	71,10	11,31	73,00	17,50	66,00	14,80	70,00	20,00	59,00	7,05	60,00	8,00	0,048
	H2	75,80	13,21	81,50	20,25	75,90	13,93	76,00	14,00	71,00	8,25	69,00	9,50	0,332
	H3	74,90	15,06	75,00	27,00	78,82	10,74	80,00	15,00	77,50	6,90	76,50	11,75	0,743
	H4	78,00	13,93	83,50	25,75	78,81	12,04	78,00	18,00	78,90	5,74	79,50	9,50	0,929
	H5	78,20	13,45	85,50	25,00	78,34	11,90	78,00	16,00	77,60	5,68	77,50	7,75	0,806
	H6	83,90	10,78	84,50	10,25	80,60	9,84	82,50	15,25	78,30	8,56	75,00	12,50	0,280
	Statistika†	p = 0,183				p = 0,009				p < 0,001				
Srednji arterijski tlak (mmHg)	H1	86,77	12,18	85,50	22,55	82,02	9,13	83,00	17,00	83,73	7,76	81,50	10,42	0,617
	H2	84,37	11,39	89,00	20,25	77,42	8,90	76,00	12,70	77,29	11,41	75,50	18,65	0,269
	H3	83,74	10,45	87,00	12,70	82,18	6,34	83,70	12,30	82,82	7,88	82,80	13,62	0,826
	H4	79,32	6,24	79,30	10,37	80,34	10,98	77,00	16,60	80,45	10,47	79,00	18,72	0,944
	H5	78,44	9,04	80,65	12,82	79,12	9,30	78,00	19,60	85,32	7,07	86,15	13,75	0,164
	H6	81,06	6,49	78,70	14,20	82,04	6,72	79,05	13,67	80,24	5,11	79,80	9,97	0,814
	Statistika	p = 0,081				p = 0,225				p = 0,253				
Plućni okluzivni kapilarni tlak (mmHg)	H1	14,70	2,58	15,00	4,50	15,90	4,08	16,00	6,00	15,50	1,78	15,00	3,00	0,713
	H2	15,00	2,36	15,00	3,75	14,36	2,65	15,00	4,00	13,90	1,44	14,00	3,00	0,547
	H3	15,20	2,15	15,00	3,25	14,09	2,12	14,00	4,00	13,60	1,84	13,50	2,50	0,200
	H4	15,00	2,98	15,50	4,50	13,90	2,16	13,00	3,00	14,40	2,50	13,50	4,50	0,510
	H5	14,10	3,07	14,00	4,75	14,45	1,97	14,00	2,00	14,40	2,22	14,00	3,00	0,937
	H6	14,80	2,25	15,50	3,50	14,00	2,16	13,50	3,00	12,90	1,73	13,00	3,25	0,134
	Statistika	p = 0,850				p = 0,831				p = 0,014				

Legenda: †statistička značajnost utvrđena Friedman testom; ‡statistička značajnost utvrđena Kruskal-Wallis testom.

**Hemodinamska mjerenja:** prije početka infuzije lijeka (H1), odmah nakon završetka infuzije (H2), 5 minuta nakon infuzije lijeka (H3), 20 minuta nakon infuzije lijeka (H4), 50 minuta nakon infuzije lijeka (H5) i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (H6).

Tablica 12. Hemodinamski parametri izmjereni kao akutni učinak (H1-H5) i prolongirani učinak (H6) nakon primjene lijeka, opisani kao srednja vrijednost (prosjek), standardna devijacija (SD), medijan i interkvartilni raspon (raspon).

Hemodinamski parametri		Bolesnici												
		PI (n=10)				Levo-L (n=11)				Levo-H (n=10)				Statistika‡
		prosjek	SD	medijan	raspon	prosjek	SD	medijan	raspon	prosjek	SD	medijan	raspon	P
Minutni volumen (L/min)	H1	4,34	1,58	3,98	2,17	4,08	0,94	4,15	20,00	4,24	0,57	4,26	1,16	0,970
	H2	4,70	1,41	4,38	1,30	5,69	1,35	5,30	14,00	6,57	1,35	6,04	1,70	0,004
	H3	4,88	1,42	4,31	1,78	5,89	1,66	5,80	15,00	6,39	1,39	5,88	1,35	0,033
	H4	5,12	1,32	4,62	1,45	5,27	1,66	5,18	18,00	5,82	1,42	5,36	1,98	0,425
	H5	4,68	1,16	4,23	0,71	5,02	1,53	4,83	16,00	5,95	1,41	5,77	2,01	0,040
	H6	4,26	1,00	4,16	0,90	5,33	1,23	4,94	16,25	5,94	1,39	5,55	2,07	0,005
	Statistika†		p = 0,051				p = 0,001				p < 0,001			
Udarni volumen (mL/otkucaj)	H1	59,88	14,55	58,35	13,10	64,50	20,17	60,50	37,10	72,84	12,87	70,50	26,67	0,141
	H2	62,59	15,40	60,15	20,27	76,53	18,36	70,90	20,60	94,10	24,45	89,25	28,22	0,006
	H3	66,57	17,31	60,90	19,82	75,77	22,11	70,70	37,30	83,53	22,10	81,00	24,55	0,118
	H4	67,44	18,32	62,90	37,70	67,12	18,77	66,60	27,30	74,58	21,17	69,35	29,90	0,704
	H5	60,79	13,51	58,80	19,65	64,57	17,67	66,20	18,00	77,28	20,49	73,70	33,80	0,137
	H6	57,13	13,85	51,85	22,52	66,54	15,97	65,30	28,37	73,86	14,67	72,40	21,13	0,067
	Statistika		p = 0,166				p = 0,062				p = 0,004			
Sistemska vaskularna rezistencija (dyne · sec/cm <sup>5</sup> )	H1	1503,00	434,21	1600,00	742,00	1461,73	471,14	1268,00	458,00	1366,40	183,05	1392,00	295,25	0,668
	H2	1303,50	316,99	1367,50	574,75	976,64	241,21	951,00	386,00	830,60	190,89	854,00	320,25	0,005
	H3	1240,40	327,82	1271,50	444,75	1049,00	318,31	1065,00	506,00	948,40	225,56	1018,00	280,75	0,084
	H4	1095,70	276,54	1061,50	375,00	1131,09	318,07	1155,00	238,00	1013,50	334,77	978,00	550,25	0,743
	H5	1184,10	275,49	1129,50	276,75	1167,45	339,63	1174,00	410,00	1041,60	273,08	1080,50	329,75	0,424
	H6	1351,00	181,81	1380,00	302,50	1212,10	331,86	1250,00	457,00	1094,90	314,13	1060,00	452,00	0,101
	Statistika		p = 0,081				p = 0,028				p < 0,001			

Legenda: †statistička značajnost utvrđena Friedman testom; ‡statistička značajnost utvrđena Kruskal-Wallis testom.

**Hemodinamska mjerenja:** prije početka infuzije lijeka (H1), odmah nakon završetka infuzije (H2), 5 minuta nakon infuzije lijeka (H3), 20 minuta nakon infuzije lijeka (H4), 50 minuta nakon infuzije lijeka (H5) i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (H6).



Značajnije povećanje istisne frakcije lijeve klijetke dogodilo se nakon primjene obje doze levosimendana. Za razliku od Levo-L i Levo-H skupine, došlo je sniženja LVEF u Pl skupini nakon primjene lijeka. 5 minuta nakon primjene lijeka dogodilo se maksimalno povećanje istisne frakcije u Levo-L skupini (65%), u kojoj je ta vrijednost ostala značajno visoka i u svim narednim mjerenjima ( $p = 0,002$ ). U Levo-H skupini je LVEF je bila najveća u istome mjerenju, 5 minuta nakon primjene lijeka (68,8%), s kasnijom sličnom dinamikom vrijednosti LVEF kao i u Levo-L skupini ( $p = 0,006$ ). Uspoređujući vrijednosti LVEF između skupina bolesnika, značajno povećanje LVEF je zabilježeno u Levo-L i Levo-H skupini u mjerenju odmah nakon završetka infuzije ( $p = 0,019$ ), 5 minuta ( $p = 0,002$ ) i 50 minuta nakon završetka primjene lijeka ( $p = 0,029$ ).

Uspoređujući vrijednosti endsistoličkog volumena lijeve klijetke (E2-5) unutar Levo-L skupine s početnim mjerenjem, LVESV bio je značajno niži odmah nakon završetka infuzije lijeka ( $p = 0,013$ ) i 5 minuta nakon primjene levosimendana ( $p = 0,018$ ). Uspoređujući vrijednosti LVESV (E2-5) unutar Levo-H skupine s početnim mjerenjem, LVESV je bio značajno smanjen odmah po završetku infuzije ( $p = 0,005$ ) i 5 minuta nakon primjene levosimendana ( $p = 0,013$ ). Za razliku od levosimendanskih skupina, u Pl skupini je došlo do povećanja endsistoličkog volumena lijeve klijetke u svim mjerenjima ( $p = 0,018$ ). Nije bilo statističke značajnosti niti u jednoj izmjerenoj vrijednosti LVESV uspoređujući sve tri skupine bolesnika (*tablica 13*).

Tablica 13. Ehokardiografski parametri izmjereni kao akutni učinak (E1-E5) nakon primjene lijeka, opisani kao srednja vrijednost (prosjeak), standardna devijacija (SD), medijan i interkvartilni raspon (raspon).

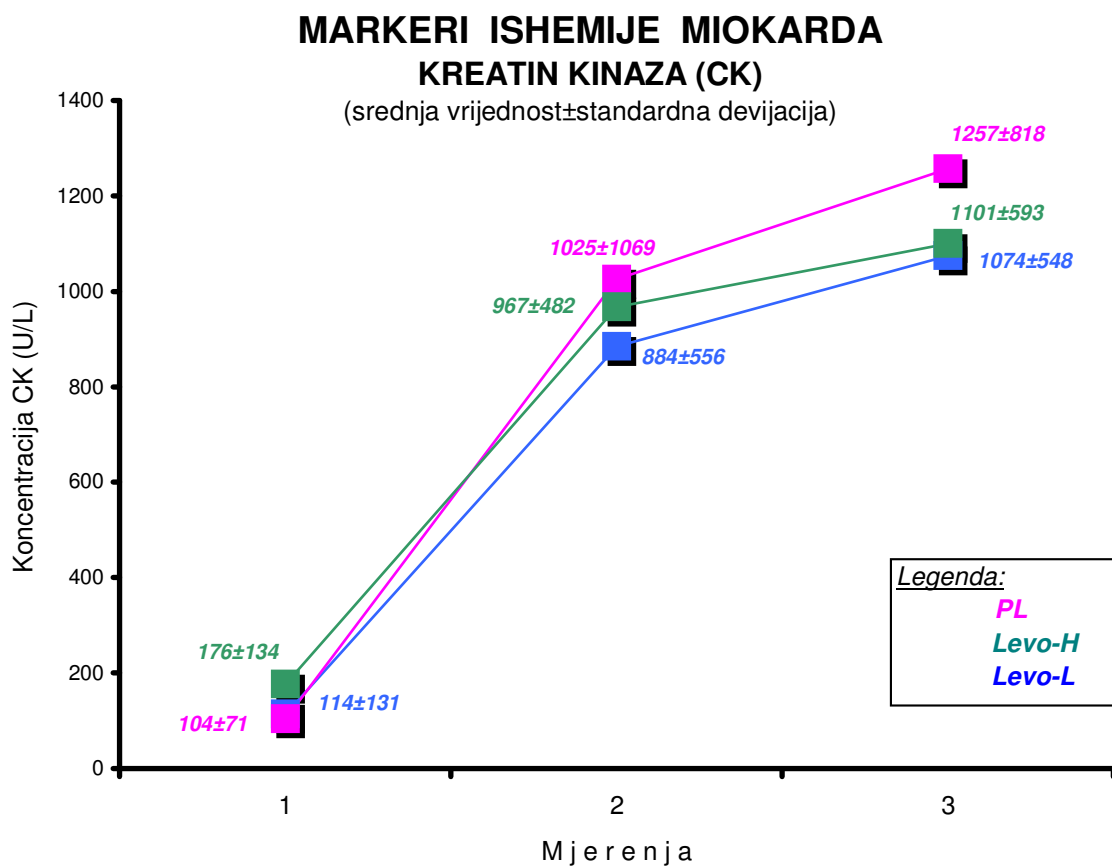
Ehokardiografski parametri		Bolesnici												Statistika‡
		PI (n=10)				Levo-L (n=11)				Levo-H (n=10)				
		prosjeak	SD	medijan	raspon	prosjeak	SD	medijan	raspon	prosjeak	SD	medijan	raspon	P
Istisna frakcija lijeve klijetke (%)	E1	54,04	11,24	59,00	14,95	53,88	8,97	55,00	13,50	59,58	6,12	60,35	9,25	0,275
	E2	53,93	11,63	56,65	12,02	64,00	9,76	64,30	19,10	68,65	8,71	67,40	15,37	0,019
	E3	51,55	10,65	52,75	12,27	62,47	9,30	65,00	9,30	68,93	5,55	68,80	8,72	0,002
	E4	55,91	12,94	57,00	19,92	60,00	10,07	60,00	9,10	65,26	8,41	65,70	8,42	0,287
	E5	52,60	12,00	57,35	14,55	60,47	12,02	63,50	16,80	65,58	6,81	66,40	8,37	0,029
	Statistika†		p = 0,307				p = 0,002				p = 0,006			
Endsistolički volumen lijeve klijetke (mL)	E1	39,02	18,47	35,95	26,80	43,99	22,92	37,60	43,40	34,26	10,79	35,55	18,85	0,784
	E2	42,30	21,14	38,50	29,55	34,90	20,23	27,00	38,40	27,32	10,20	28,25	13,10	0,285
	E3	43,31	21,95	38,50	25,46	36,29	20,62	29,50	32,10	26,68	8,23	24,90	13,20	0,137
	E4	42,13	19,62	40,75	28,42	40,34	18,90	35,00	38,60	30,10	9,34	30,20	17,32	0,347
	E5	40,04	19,16	38,25	27,05	39,30	18,43	35,00	37,90	30,05	7,33	27,90	11,17	0,498
	Statistika		p = 0,018				p = 0,002				p = 0,016			

Legenda: †statistička značajnost utvrđena Friedman testom; ‡statistička značajnost utvrđena Kruskal-Wallis testom.

**Ehokardiografska mjerenja:** prije početka infuzije lijeka (E1), odmah nakon završetka infuzije (E2), 5 minuta nakon infuzije lijeka (E3), 20 minuta nakon infuzije lijeka (E4) i 50 minuta nakon infuzije lijeka (E5).

Mjerenje markera ishemijske miokarda u serumu (kreatin kinaza i MB-izoenzim kreatin kinaza) učinjeno je u sve tri skupine bolesnika prije početka infuzije lijeka (F1), približno oko 12 sati (F2) i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (F3). Praćenje troponina I u serumu učinjeno je također u sve tri skupine bolesnika prije početka infuzije lijeka (T1), približno oko 8 sati (T2) i 24 sata nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (T3). Rezultati mjerenja markera ishemijske za sve tri skupine bolesnika (skupina Pl, Levo-L i Levo-H) prikazani su u *tablici 14*, a izražene su u rezultatima kao medijan.

Vrijednosti kreatin kinaze značajno su porasle 12 i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja u odnosu na početno mjerenje u Pl skupini ( $p = 0,002$ ), Levo-L ( $p = 0,001$ ) i Levo-H skupini ( $p = 0,001$ ). U Pl skupini došlo je do značajnog porasta CK 12 sati i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja u odnosu na početno mjerenje ( $p = 0,024$ ). U Levo-L skupini došlo je također do značajnog porasta CK 12 sati ( $p = 0,015$ ) i 48 sati nakon operacijskog zahvata ( $p = 0,024$ ) u odnosu na početno mjerenje. U Levo-H skupini CK je značajno bio veći u F2 ( $p = 0,015$ ) i F3 mjerenju ( $p = 0,024$ ) u odnosu na F1 mjerenje. Najveće vrijednosti kreatin kinaze zabilježene su u Pl skupini tijekom trećeg mjerenja (1200 U/L). Nije bilo statističke značajnosti niti u jednom mjerenju u vrijednostima kreatin kinaze između sve tri skupine bolesnika (*grafikon 2 i tablica 14*).



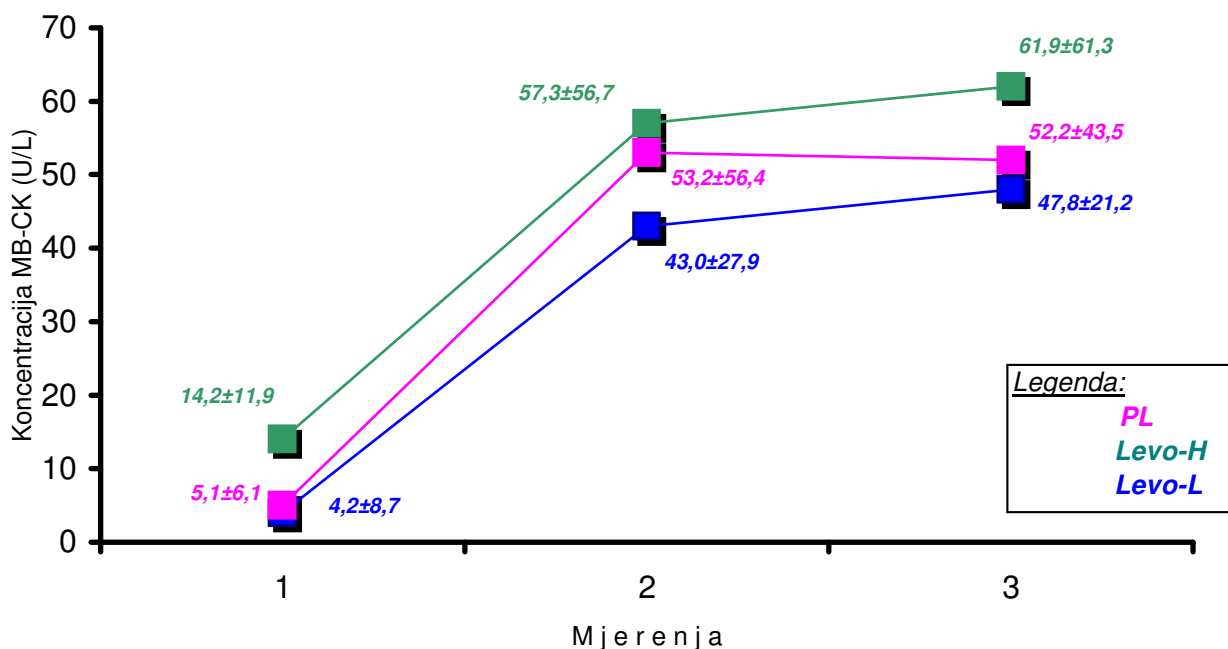
*Grafikon 2.* Koncentracija kreatin kinaze u serumu, izražena kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Vremena mjerenja kreatin kinaze: 1) prije početka infuzije lijeka, 2) 12 sati i 3) 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja.

Vrijednosti MB-izoenzima kreatin kinaze imale su sličnu dinamiku kao i vrijednosti CK. Porast u F2 i F3 mjerenju bio je značajno viši u odnosu na početno F1 mjerenje u PL skupini ( $p = 0,001$ ), Levo-L ( $p = 0,001$ ) i Levo-H skupini ( $p = 0,018$ ). U PL skupini CK-MB je značajno porastao u oba mjerenja u odnosu na F1 mjerenje ( $p = 0,027$  za oba mjerenja). U Levo-L skupini, u odnosu na mjerenje prije početka infuzije, porast CK-MB je bio značajan 12 sati ( $p = 0,015$ ) i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja ( $p = 0,024$ ). U Levo-H skupini također se dogodio značajni porast u drugom i trećem mjerenju u odnosu na F1 mjerenje ( $p = 0,027$  za oba mjerenja). Najveća vrijednost MB-CK je iznosila u trećem mjerenju u Levo-L skupini (44 U/L). Nije bilo statističke značajnosti niti u jednom mjerenju u vrijednostima CK-MB između sve tri skupine bolesnika (*grafikon 3 i tablica 14*).

## MARKERI ISHEMIJE MIOKARDA

### MB IZOENZIM KREATIN KINAZA (MB-CK)

(srednja vrijednost±standardna devijacija)



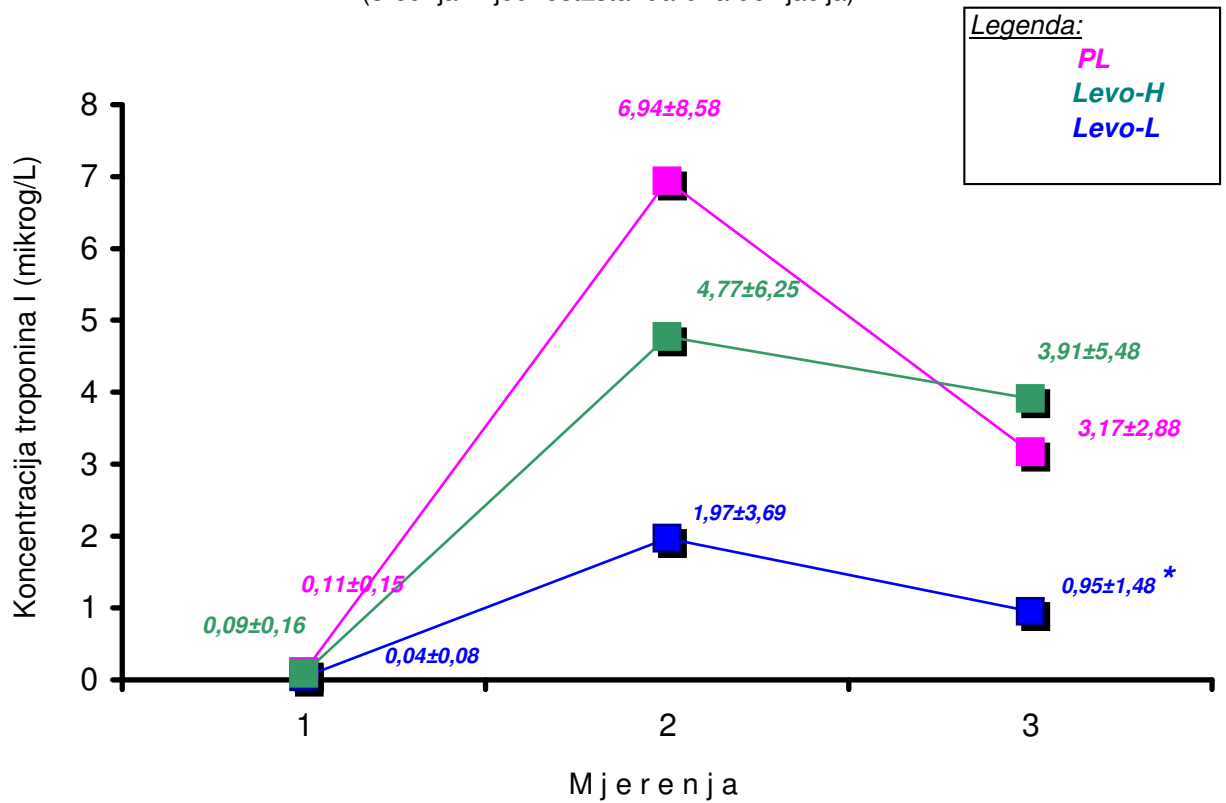
*Grafikon 3.* Koncentracija MB izoenzima kreatin kinaze u serumu, izražena kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Vremena mjerenja MB kreatin kinaze: 1) prije početka infuzije lijeka, 2) 12 sati i 3) 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja.

Dinamiku porasta CK i CK-MB slijedi i porast troponina I, ali samo u prva dva mjerenja. U trećem mjerenju dolazi do pada vrijednosti Tn I u svim skupinama. Vrijednosti troponina I bile su značajno veće u odnosu na početno mjerenje u PL skupini ( $p = 0,004$ ), Levo-L ( $p = 0,004$ ) i Levo-H skupini ( $p = 0,001$ ). U PL skupini značajno je porastao troponin I 8 sati ( $p = 0,034$ ) i 24 sata nakon završetka aortokoronarnog premoštenja ( $p = 0,031$ ) u odnosu na T1 mjerenje. U Levo-L skupini, iako se dogodio značajan porast troponina I u odnosu na početno mjerenje, primjenjujući Wilcoxonov test sume rangova s predznacima, korigiranim s obzirom na višestruko testiranje nije se dobila statistička značajnost u T2 i T3 mjerenju u

odnosu na početno mjerenje ( $p = 0,054$  za oba mjerenja). Za razliku od Levo-L skupine, u Levo-H skupini došlo je do značajnog porasta troponina I u T2 i T3 mjerenju u odnosu na T1 mjerenje, ali isto tako i u T3 mjerenju u odnosu na T2 mjerenje ( $p = 0,044$  za sva tri mjerenja). Najveće vrijednosti troponina I zabilježene su u Pl skupini (medijan za T2 mjerenje iznosio je  $2 \mu\text{g/L}$ , a za T3 mjerenje  $2,4 \mu\text{g/L}$ ). Uspoređujući sve tri skupine bolesnika, 24 sata nakon završetka aortokoronarnog premoštenja došlo je do značajnog pada troponina I u levosimendanskim skupinama u odnosu na Pl skupinu ( $p = 0,028$ ). Uspoređujući Levo-L i Pl skupinu, primjenom Mann-Whitneyeva testa uz korekciju zbog višestrukog testiranja, statistička značajnost je jedino utvrđena u T3 mjerenju. Naime, značajno je bila manja vrijednost troponina I ( $0,4 \mu\text{g/L}$ ) u Levo-L skupini u odnosu na Pl skupinu ( $2,4 \mu\text{g/L}$ ) ( $p = 0,033$ ). Vrijednost troponina I u Levo-H skupini bila je  $0,9 \mu\text{g/L}$  u odnosu na Pl skupinu ( $2,4 \mu\text{g/L}$ ), ali bez statističke značajnosti u zadnjem mjerenju (*grafikon 4 i tablica 14*).

## MARKERI ISHEMIJE MIOKARDA TROPONIN I

(srednja vrijednost±standardna devijacija)



Grafikon 4. Koncentracija troponina I u serumu, izražena kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Vremena mjerenja troponina I: 1) prije početka infuzije lijeka, 2) 8 sati i 3) 24 sata nakon završetka aortokoronarnog premoštenja.

\* značajno manja vrijednost troponina I u Levo-L skupini u odnosu na PL skupinu ( $p = 0,033$ ).

Tablica 14. Markeri ishemije miokarda izmjereni u serumu, opisani kao srednja vrijednost (prosjek), standardna devijacija (SD), medijan i interkvartilni raspon (raspon).

Markeri ishemije miokarda		Bolesnici												Statistika‡
		PI (n=10)				Levo-L (n=11)				Levo-H (n=10)				
		prosjek	SD	medijan	raspon	prosjek	SD	medijan	raspon	prosjek	SD	medijan	raspon	
<b>Kreatin kinaza</b> (U/L)	F1	103,89	70,68	97,00	109,50	114,36	131,16	85,00	72,00	176,20	133,84	132,50	129,25	0,870
	F2	1025,44	1069,25	665,00	312,50	884,00	555,57	847,00	991,00	967,22	482,21	963,91	894,50	0,775
	F3	1256,56	817,67	1200,00	579,00	1074,22	548,03	970,00	851,00	1100,67	592,62	866,00	1004,00	0,988
	<b>Statistika†</b>	p = 0,002				p = 0,001				p = 0,001				
<b>MB izoenzim kreatin kinaza</b> (U/L)	F1	5,11	6,09	3,00	9,50	4,18	8,68	2,50	5,00	14,20	11,87	16,50	22,75	0,087
	F2	53,22	56,44	36,00	34,50	43,00	27,89	33,50	41,00	57,33	56,70	34,00	70,00	0,985
	F3	52,22	43,49	37,00	31,00	47,78	21,16	44,00	17,50	61,89	61,34	42,00	52,50	0,733
	<b>Statistika</b>	p = 0,001				p = 0,001				p = 0,018				
<b>Troponin I</b> (µg/L)	T1	0,11	0,15	0,00	0,30	0,04	0,08	0,00	0,10	0,09	0,16	0,00	0,20	0,691
	T2	6,94	8,58	2,00	15,30	1,97	3,69	0,60	0,90	4,77	6,25	1,50	7,40	0,071
	T3	3,17	2,88	2,40	4,60	0,95	1,48	0,40	0,20	3,91	5,48	0,90	6,00	0,028
	<b>Statistika</b>	p = 0,004				p = 0,004				p = 0,001				

**Legenda:** †statistička značajnost utvrđena Friedman testom; ‡statistička značajnost utvrđena Kruskal-Wallis testom.

**Mjerenja srčanih markera:** prije početka infuzije lijeka (T1 i F1), približno 8 sati (T2), 12 sati (F2), 24 sata (T3) i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (F3).



## 5. RASPRAVA

Konvencionalni operacijski zahvat aortokoronarnog premoštenja unatoč poboljšanim tehnikama kardioprotekcije, zbog primjene izvantjelesnog krvotoka udružen je i dalje s značajnom hipotermijom, *stunning-om* miokarda, nastankom mikroembolusa i snažnim sustavnim upalnim odgovorom organizma. Bez obzira što primjena izvantjelesnog krvotoka smanjuje potrošnju kisika u miokardu za 50%, a tijekom dijastoličkog aresta srca do 99%, svi navedeni čimbenici produžavaju oporavak bolesnika nakon CABG operacijskog zahvata (149). Bolesnici podvrgnuti OPCABG operacijskom zahvatu imaju značajno kraće vrijeme hospitalizacije i manji morbiditet, što je osobito izraženo u visoko rizičnih bolesnika (starija životna dob, pridružene konkomitantne bolesti kao što su generalizirana ateroskleroza, dugogodišnja šećerna bolest itd.). Iako se nakon obje kirurške tehnike može dogoditi akutna disfunkcija lijeve klijetke, OPCABG tehnika je ipak udružena s manjom ozljedom miokarda i rjeđom primjenom inotropnih lijekova (8,150). Zbog manipulacije na kucajućem srcu i postavljanja stabilizatora na epikardijalnu površinu desne klijetke dolazi do hemodinamskih poremećaja, te je stoga vođenje anestezije u tih bolesnika zahtjevnije u odnosu na konvencionalno aortokoronarno premoštenje. Uzroci hemodinamske nestabilnosti su prolazno sistoličko ali i dijastoličko zatajenje obiju klijetki. Direktna kompresija stabilizatora na desno srce izaziva značajan poremećaj dijastoličkog punjenja desne klijetke (24). Liječenje prolaznih sistoličkih i dijastoličkih poremećaja sastoji se u skidanju epikardijalnog stabilizatora sa srca te vraćanja srca u normalni položaj ili/i primjeni inotropnih i vazokonstriktornih lijekova (26).

Predstavnici dosadašnjih skupina inotropnih lijekova kratkoročno poboljšavaju hemodinamski status bolesnika s zatajenjem srca, ali dugoročno primjenjeni povećavaju mortalitet, izuzev nove skupine inotropnih lijekova -  $\text{Ca}^{2+}$ -senzitizera (*tablica 1*). Kao predstavnik II skupine  $\text{Ca}^{2+}$ -senzitizera, levosimendan stabilizira vezu  $\text{Ca}^{2+}$ -troponin C izazivajući snažan inotropni učinak bez povećanja intracelularne koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$ . Povećanje kontraktilnosti miokarda djelomično je rezultat i neselektivne inhibicije fosfodiesteraze III izoenzima (59). Otvaranjem

ATP-osjetljivih kalijevih ( $K_{ATP}$ )-kanala, levosimendan izaziva vazodilataciju koronarnih krvnih žila (antiishemijski učinak), zatim plućnih, renalnih, splahničnih, cerebralnih i sistemskih arterija, te portalnog i sistemskog venskog krvotoka. Levosimendan također uzrokuje smanjenje venskog priljeva i tlačnog opterećenja srca (*tablica 3*). Uzimajući u obzir povezanost nastanka *stunning-a* miokarda i smanjenja osjetljivosti miofibrila za kalcij, levosimendan bi mogao biti lijek izbora u koronarnoj kirurgiji (69,151). Njegov hemodinamski učinak, koji je direktno ovisan o dozi, očituje se u povećanju CI, te smanjenju PCWP i sistemske vaskularne rezistencije (72,152,153).

Od 2000. godine kad je prvi put registriran, pa sve do danas, levosimendan pruža jasne dokaze o kliničkoj učinkovitosti u bolesnika s zatajenjem srca i s ishemijskom bolesti srca, u bolesnika s kliničkom slikom šoka, te u kardiokirurških bolesnika (*tablica 4,5 i 6*). U dvije randomizirane studije levosimendan je ispitivan u bolesnika s očuvanom istisnom frakcijom lijeve klijetke. U prvoj studiji, bolesnici su bili podvrgnuti CABG operacijskom zahvatu i podijeljeni u tri skupine s obzirom na primjenu lijeka: levosimendan u dozi od 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $n=8$ ), u dozi od 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $n=7$ ) ili placebo ( $n=8$ ). Nakon obje doze levosimedana značajno se povećao CO, smanjila se SVR i PVR, uz nepromjenjenu potrošnju kisika u miokardu (102). U drugoj studiji ispitivan je hemodinamski učinak levosimendana nakon završetka CPB. 15 minuta prije završetka CPB, 18 bolesnika randomizirano je u tri skupine: levosimendan u nižoj dozi (18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus doza tijekom 10 minuta, a nakon toga kontinuirana infuzija 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  tijekom 6 sati), levosimendan u višoj dozi (36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  u bolus dozi, te kontinuirano 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), te placebo. Sistemska hemodinamika (povećanje minutnog volumena srca, udarnog volumena srca, frekvencije srca, te smanjenje sistemske i plućne vaskularne rezistencije) i koronarna hemodinamika (povećanje protoka kroz koronarni sinus) značajno su bile poboljšane u obje levosimendanske skupine (103). Barišin i suradnici (114) istražili su hemodinamski učinak levosimendana u bolesnika podvrgnutih OPCABG operacijskom zahvatu. Rezultati neposrednog (akutnog) hemodinamskog učinka levosimendana objavljeni su kao randomizirana, placebo-kontrolirana i četverostruko-maskirana studija. Ostali rezultati koji se odnose na prolongirani (odgođeni) hemodinamski učinak metabolita levosimendana, te kardioprotektivni učinak i sigurnost primjene levosimendana objavljuju se kao retrospektivno istraživanje.

Sve do sada, ne postoji dogovor o primjeni vazoaktivnih lijekova u OPCABG kirurgiji. Primjena agonista  $\beta$ -adrenergičkih receptora može biti udružena s oštećenjem funkcije miokarda i povećanom potrošnjom kisika, a njihov kronotropni učinak može imati utjecaj na preciznost šivanja distalnih anastomoza. U koronarnoj kirurgiji sve su više u uporabi arterijske (torakalna arterija, radijalna arterija) umjesto venskih prenosnica radi bolje i dugotrajnije prohodnosti. Bolesnici koji dobivaju arterijske prenosnice imaju veći rizik nastanka vazospazma pri uporabi vazokonstriktora, što može dovesti do hemodinamskog pogoršanja i nastanka perioperacijskog infarkta. Također, uporaba vazokonstriktora je povezana sa smanjenjem indeksa srca posljedično zbog povećanja SVR. Zbog navedenih učinaka  $\beta$ -adrenergičkih agonista i vazokonstriktora, levosimendan bi mogao biti alternativni inotropni lijek tijekom OPCABG operacijskog zahvata (115,154,155).

U ovoj kliničkoj prospektivnoj studiji istraživani su bolesnici s normalnom istisnom frakcijom lijeve klijetke koji su podvrgnuti OPCABG operacijskom zahvatu. Randomizirani su s obzirom na primjenu lijeka u tri skupine: bolesnici koji su primili nižu dozu (12  $\mu$ g/kg) levosimendana (skupina Levo-L, n = 11), višu dozu (24  $\mu$ g/kg) levosimendana (skupina Levo-H, n = 11) i umjesto aktivnog lijeka placebo (skupina Pl, n = 11).

Akutni hemodinamski učinak praćen je metodom bolus termodilucije i transezofagusnom ehokardiografijom (141,145). Uz minutni volumen srca analizirani su frekvencija srca, srednji arterijski tlak, plućni okluzivni kapilarni tlak, udarni volumen srca i sistemska vaskularna rezistencija. Učinak istraživanog lijeka praćen je u sljedećim vremenskim intervalima: prije početka infuzije lijeka (H1), odmah nakon završetka infuzije (H2), 5 minuta nakon infuzije lijeka (H3), 20 minuta (H4) i 50 minuta nakon infuzije lijeka (H5). Rezultat ovog istraživanja bio je sličan istraživanju Lileberga i suradnika (102). Nakon intravenske primjene levosimendana dogodile su se hemodinamske promjene koje odgovaraju lijeku s inotropnim i vazodilatatornim svojstvima (*tablica 11 i 12*). Došlo je do povećanja frekvencije srca u Levo-L i Levo-H skupini (najveći medijan iznosio je 80 otkucaja/minuti) što je bila posljedica aktivacije baroreceptora zbog vazodilatacije arterijskog bazena. Absolutne vrijednosti frekvencije srca bile su u kliničkim uvjetima prihvatljive, iako znatno više u levosimendanskim skupinama nego u skupini bolesnika koji su primili placebo.

Poznato je da tahikardija u koronarnih bolesnika može povećati incidenciju ishemije miokarda i potrošnje kisika. Nakon primjene levosimendana nije došlo do značajnije promjene srednjeg arterijskog tlaka niti plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka, za razliku od istraživanja Lileberga (102). U navedenom istraživanju došlo je do značajnog pada tlakova punjenja klijetki (centralni venski tlak i plućni okluzivni kapilarni tlak) nakon primjene više i niže doze levosimendana. S druge strane, Nijhawan i suradnici (103) su u istraživanju potvrdili povećanje HR samo nakon primjene više doze levosimendana (36 µg/kg tijekom 10 minuta, zatim kontinuirana infuzija 0,3 µg/kg/min) u odnosu na nižu dozu (18 µg/kg i infuzija 0,2 µg/kg/min) (*tablica 11*).

Glavni hemodinamski učinak levosimendana bio je povećanje kontraktilnosti miokarda koje je ovisilo o dozi lijeka, što je bilo potvrđeno rapidnim porastom minutnog i udarnog volumena srca. Najveće povećanje minutnog volumena srca dogodilo se u Levo-L skupini 5 minuta nakon infuzije lijeka (od početne vrijednosti 4,15 na 5,80 L/min), a u Levo-H skupini odmah nakon završetka infuzije lijeka (od početne vrijednosti 4,26 do 6,04 L/min). Porast udarnog volumena je također bio brz i snažan nakon primjene obje doze levosimendana. Odmah nakon primjene lijeka u Levo-L skupini SV je porastao za 10 mL/otkucaju, a u Levo-H skupini za 18 mL/otkucaju. Lileberg i suradnici (102) opisali su porast SV 10 minuta nakon niže doze levosimendana maksimalno za 6 mL/otkucaju, a 30 minuta nakon više doze levosimendana maksimalno za 10 mL/otkucaju. Levosimendan djeluje preko kalijevih ( $K_{ATP}$ )-kanala izazivajući vazodilataciju, tako da je SVR bila značajno niža odmah nakon primjene lijeka. Niža SVR nije imala za posljedicu smanjenje srednjeg arterijskog tlaka jer je prije primjene lijeka centralni venski tlak optimaliziran primjenom koloidne otopine. S druge strane, umjereno smanjenje tlačnog opterećenja željeni je hemodinamski učinak uz koji je udružen i antiishemijski učinak (*tablica 12*). Transezofagusna ehokardiografija je bila druga neovisna klinička metoda kojom je praćen akutni učinak novog inotropnog lijeka na sistoličku funkciju LK. U skladu s očekivanjem, sistolički odgovor (LVEF i LVESV) bio je snažniji nakon primjene levosimendana. Povećanje LVEF bilo je veće u Levo-L skupini (s početne vrijednosti 55% na 65%) u odnosu na Levo-H skupinu (s početne vrijednosti od 60% na 68%) 5 minuta nakon primjene lijeka. Povećanje istisne frakcije je od osobitog značaja tijekom šivanja distalnih anastomoza na lateralnim i posterionim

koronarnim arterijama, kad zbog vertikalizacije srca često dolazi do ishemije i tranzitornog sistoličkog oštećenja miokarda (114) (*tablica 13*).

Prolongirani hemodinamski učinak, za razliku od akutnog, bio je praćen metodom bolus termodilucije. Hemodinamsko mjerenje istih parametara (frekvencija srca, srednji arterijski tlak, plućni okluzivni kapilarni tlak, minutni i udarni volumen srca i sistemska vaskularna rezistencija) učinjeno je u jedinici intenzivnog liječenja, 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja. Dugotrajni hemodinamski učinak posljedica je djelovanja OR-1855 i OR-1896, metabolita levosimendana. OR-1855 ili aminofenilpiridazinon je reducirani oblik lijeka, koji se nakon reapsorpcije acetilira od strane N-acetiltransferaze u krajnji i aktivni oblik OR-1896. Metaboliti dostižu vršnu koncentraciju u plazmi za 2 dana od prestanka primjene levosimendana, stoga je prolongirani učinak levosimendana ispitan 48 sati nakon završetka operacijskog zahvata. Poznato je da metabolit OR-1896 može biti učinkovit u slučaju potrebe za dugotrajnijom inotropnom potporom u JILu. Zbog dugog vremena poluživota, aktivni metabolit OR-1896 može biti djelotvoran i 7 do 9 dana nakon završetka 24-satne infuzije levosimendana. Kivikko i suradnici (57) su u studiji na bolesnicima s teškim srčanim zatajenjem dokazali prolongirani učinak metabolita levosimendana. Od ukupno 146 bolesnika (NYHA III-IV) koji su imali zatajenje srca i LVEF  $\leq 30\%$ , u 98 bolesnika je primjenjena infuzija levosimendana tijekom 6 sati (bolus 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , zatim kontinuirana infuzija od 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kroz 1 sat s tendencijom povećanja do maksimalne doze od 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Nakon 6 sati kontinuirane infuzije levosimendana, 85 bolesnika nastavilo je primati lijek u dvostruko-slijepoj studiji randomiziranoj 1:1. Od 85 bolesnika, u 42 bolesnika kontinuirano je primjenjena polovina ukupne doze levosimendana, dok je u 43 bolesnika primjenjen placebo idućih 24 sata. Mjerenje hemodinamskih parametara 24 sata i 48 sati nakon infuzije lijeka pokazalo je povećanje HR, smanjenje MAP, SVR i PCWP u obje skupine bolesnika zbog prolongiranog učinka metabolita levosimendana. Kontinuirana primjena levosimendana nije bila udružena sa smrtnim ishodom, no imala je za posljedicu češće nuspojave (glavobolja, mučnina, povraćanje). Tijekom studije je isključeno 27 bolesnika, a većina tih bolesnika je isključena zbog smanjenja PCWP  $\leq 10$  mmHg, odnosno smanjenja arterijskog tlaka (57).

Protokol ovog istraživanja, populacija bolesnika, te vrsta kirurškog zahvata je bila različita od navedene studije, stoga ove dvije studije ni u kome slučaju nisu usporedive. Ovo istraživanje se temeljilo na bolus dozi levosimendana i njegovog prolongiranog učinka izmjerenog 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja. Tendencija porasta frekvencije srca uočena je u Levo-L skupini. Najveća vrijednost frekvencije srca iznosila je 82 otkucaja/minuti za razliku od početne vrijednosti od 70 otkucaja/minuti. S druge strane, tendencija pada plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka izmjerena je u Levo-H skupini. Najmanja vrijednost PCWP iznosila je 13 mmHg za razliku od početne vrijednosti od 15 mmHg (*tablica 11*). Povećanje minutnog i udarnog volumena srca 2 dana nakon primjene lijeka nije bilo tako evidentno kao tijekom akutnog učinka, iako je CO i SV bio značajno veći u obje levosimendanske skupine u odnosu na placebo skupinu. U Levo-L skupini SV bio je veći za 5 otkucaja/minuti, a u Levo-H skupini za 2 otkucaja/minuti u odnosu na mjerenje prije početka infuzije lijeka. Nasuprot ovim mjerenjima, SV se u placebo skupini smanjio za čak 7 otkucaja/minuti u odnosu na početno mjerenje (*tablica 12*). Za razliku od studije Kivikko (57), u ovoj studiji nije bilo velikih odstupanja u arterijskom tlaku jer nije bilo značajnih promjena vezanih za PCWP i SVR. U odnosu na placebo skupinu, navedene hemodinamske promjene u levosimendanskim skupinama su pozitivno utjecale na brži poslijeoperacijski oporavak bolesnika, a ovisile su o učinku aktivnih metabolita levosimendana. S druge strane, *stunning* miokarda poslije operacijskog zahvata ima negativnu ulogu u produženom oporavku bolesnika jer dolazi do disfunkcije miokarda koji se može oporaviti bržom reperfuzijom. Kliničke studije potvrdile su sistoličku disfunkciju miokarda već nekoliko sati nakon revaskularizacije miokarda, a spontani oporavak disfunkcije miokarda nastupio je 24-48 sati nakon aortokoronarnog premoštenja i bio je neovisan o volumnom ili tlačnom opterećenju (156,157). U ovoj studiji sistolička funkcija srca u levosimendanskim skupinama bolesnika, izmjerena 48 sati nakon operacijskog zahvata kao parametar udarnog volumena, bila je održana tijekom ishemijsko-reperfuzijske ozljede. Za pretpostaviti je da je oporavak miokarda od *stunninga* u ovih bolesnika bio brži u odnosu na placebo skupinu.

Za procjenu kardioprotektivnog učinka levosimendana tijekom i neposredno nakon OPCABG operacijskog zahvata pratila se dinamika markera ishemije miokarda - kreatin kinaza, MB-izoenzim kreatin kinaza i troponin I u serumu. Markeri ishemije miokarda – CK i CK-MB izmjereni su u serumu prije početka

infuzije lijeka (F1), približno oko 12 sati (F2) i 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (F3). Razina troponina I u serumu je analizirana prije početka infuzije lijeka (T1), približno oko 8 sati (T2) i 24 sata nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (T3). Primjeri kratkih razdoblja ishemije miokarda, kao što su angina pectoris, bolesnici podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji i aortokoronarnom premoštenju, mogu izazvati naučeno ponašanje u miocitima srca na buduća dugotrajnija i nepovoljnija razdoblja ishemije. Zaštitni mehanizmi odgovorni za sprječavanje nastanka velikog infarkta nazivaju se ishemijsko prekondicioniranje (119). ATP-osjetljivi kalijevi ( $K_{ATP}$ )-kanali važni su medijatori ne samo vazodilatacije već i kardioprotektivnog djelovanja. Uloga ovih kanala u ishemijskom prekondicioniranju dokazana je u eksperimentalnih modela (127).

Eksperimentalne studije su potvrdile ulogu levosimendana u otvaranju  $K_{ATP}$ -kanala smještenih u mitohondriju i sarkolemi miocita (132,134). Tritatepe i suradnici (137) su u pilot studiji na 24 bolesnika podvrgnutih konvencionalnom aortokoronarnom premoštenju dokazali perioperacijski kardioprotektivni učinak levosimendana. U studiju su bili uključeni bolesnici sa stabilnom anginom pectoris i višežilnom koronarnom bolesti srca. Za razliku od placebo skupine ( $n = 12$ ), levosimendanska skupina bolesnika ( $n = 12$ ) dobila je tijekom 10 minuta  $24 \mu\text{g/kg}$  aktivnog lijeka. Hemodinamski parametri i porast koncentracije troponina I analiziran je prije, te 1, 6 i 24 sata nakon operacijskog zahvata. U levosimendanskoj skupini izmjeren je viši indeks srca i niži indeks sistemske vaskularne rezistencije u svim mjerenjima, osim u početnom mjerenju. Isto tako, kratka infuzija levosimendana uzrokovala je manji perioperacijski porast troponina I, što su potvrdila sva mjerenja u odnosu na početno mjerenje. Zaključak je autora da levosimendan može smanjiti ishemijsku ozljedu miokarda u bolesnika sa stabilnom anginom pectoris koji su podvrgnuti CABG operacijskom zahvatu. Kliničke studije potvrđuju dobru korelaciju između razine troponina I, kao ranog markera nekroze miokarda, i poslijeoperacijske ishemije i infarkta u kardiokirurških bolesnika (158,159).

Protokol ovog istraživanja odnosio se na koronarne bolesnike koji su podvrgnuti OPCABG zahvatu, koji nije uključivao arest srca. Stoga se nije očekivala značajna nekroza miokarda u ovih bolesnika jer je razdoblje ishemije bilo manje, a uključivalo je samo kratko razdoblje koronarne okluzije. U ovoj studiji vrijednosti kreatin kinaze i MB-izoenzima kreatin kinaze značajno su porasle 12 i 48 sati nakon

završetka aortokoronarnog premoštenja u odnosu na početno mjerenje u sve tri skupine bolesnika. Najveće vrijednosti CK zabilježene su u Pl skupini tijekom trećeg mjerenja (1200 U/L). Maksimalna vrijednost MB-CK je iznosila tijekom trećeg mjerenja u Levo-L skupini 44 U/L.

Koncentracija troponina I u serumu kvantificirana je MEIA tehnikom uz pomoć reagensa - AxSYM Troponin-I ADV (147). Normalne vrijednosti TnI analizirane ovom tehnikom iznosile su do 0,04 µg/L. Dinamiku porasta CK i CK-MB slijedio je i porast troponina I, ali samo u prva dva mjerenja. U trećem mjerenju došlo je do pada vrijednosti Tn I u svim skupinama. Analizirajući Pl skupinu, troponin I se značajno povećao 8 sati (2,0 µg/L) i 24 sata nakon završetka aortokoronarnog premoštenja (2,4 µg/L) u odnosu na početno mjerenje. U Levo-L skupini nije došlo do značajnog porasta Tn I u T2 (0,6 µg/L) i T3 mjerenju (0,4 µg/L) u odnosu na početno mjerenje. U Levo-H skupini troponin I se značajno povećao u T2 (1,5 µg/L) i T3 mjerenju (0,9 µg/L) u odnosu na T1 mjerenje, ali isto tako i u T3 mjerenju u odnosu na T2 mjerenje. Uspoređujući sve tri skupine bolesnika, 24 sata nakon završetka aortokoronarnog premoštenja došlo je do pada troponina I u levosimendanskim skupinama u odnosu na Pl skupinu. Primjenom Mann-Whitneyeva testa uz korekciju zbog višestrukog testiranja zapravo je jedina statistička značajnost u navedenom mjerenju zabilježena između Levo-L i Pl skupine. Naime, došlo je do značajnog pada vrijednosti troponina I (0,4 µg/L) u Levo-L skupini u odnosu na Pl skupinu (2,4 µg/L) (*tablica 14*). Ovi rezultati govore da kardioprotekcija uvjetovana levosimendanom ne slijedi hemodinamski obrazac koji je isključivo ovisio o dozi lijeka.

Za razliku od ove studije Tritatepe i suradnici (137) nisu uspoređivali dvije doze aktivnog lijeka. No, oni predlažu novu studiju gdje bi se mogao istražiti kardioprotektivni učinak niže doze levosimendana. Upravo je ova studija, iako provedena na bolesnicima podvrgnutim OPCABG operacijskom zahvatu, djelomično i dala odgovor na njegov upit. Njihova primjenjena doza levosimendana od 24 µg/kg imala je snažan perioperacijski kardioprotektivni učinak u kardiokirurških bolesnika koji su zbog CABG tehnike operacijskog zahvata imali veću nekrozu miokarda. Njihovi bolesnici u placebo skupini imali su 6 sati i 24 sata nakon operacijskog zahvata vrijednosti Tn I 6 i 3,7 µg/L, a u levosimendanskoj skupini 3,2 i 2,2 µg/L. Nakon OPCABG tehnike i nakon primjene niže doze levosimendana od 12 µg/kg, u



ovoj studiji vrijednosti Tn I bile su značajno niže 8 i 24 sata nakon operacijskog zahvata. Vrijednost troponina I u Pl skupini iznosila je 2 i 2,4 µg/L, a u Levo-L skupini 0,6 i 0,4 µg/L. Ova studija je potvrdila kardioprotektivni učinak niže doze levosimendana u bolesnika podvrgnutih OPCABG operacijskom zahvatu, ali nije dala odgovor zašto se nije dogodio kardioprotektivni učinak i nakon primjenjene više doze levosimendana.

Nije bilo značajnih razlika između skupina bolesnika s obzirom na duljinu mehaničke ventilacije, veličinu krvarenja i nadoknadu koncentrata eritrocita unutar prva 24 sata, duljinu ostanka bolesnika u JIL-u i duljinu hospitalizacije (*tablica 10*). Baggish i suradnici (160) pokazali su pozitivnu korelaciju između poslijeoperacijske razine troponina T u serumu i duljine ostanka bolesnika u JIL-u. Bolesnici ove studije nisu imali visoke razine troponina I u serumu, stoga nije ni bilo potrebno određivati korelaciju između razine troponina I i duljine ostanka u JIL-u. Također, nisu zabilježene nikakve komplikacije niti nuspojave lijeka vezane za primjenu levosimendana, što je potvrdilo i sigurnost njegove primjene.

Nakon OPCABG operacijskog zahvata od trideset i jednog bolesnika ukupno je umrlo 4 bolesnika. Prema skupinama, 1 bolesnik je umro u Pl skupini, 2 bolesnika u Levo-L skupini i 1 bolesnik u Levo-H skupini. Kratkoročni (tijekom 14 dana) mortalitet bolesnika iznosio je 6,4% (2 smrti), isto kao i dugoročni (tijekom 180 dana) mortalitet bolesnika 6,4% (2 smrti) (*tablica 10*).

Interpretacija rezultata treba biti interpretirana obuhvaćajući i nekoliko ograničenja. Prvo, svi bolesnici su prije početka studije dobili kristaloidnu i koloidnu otopinu radi održavanja tlakova punjenja srca, jer tijekom manipulacije na srcu, ali i radi očekivane vazodilatacije od strane levosimendana mogla se očekivati tranzitorna hipotenzija. Drugo, prolongirani učinak levosimendana analiziran je u vremenu 48 sati nakon primjene lijeka. Nije poznato kakav je bio hemodinamski odgovor 8-12 i 24 sata nakon završetka operacijskog zahvata u vremenima kad je analiziran kardioprotektivni učinak lijeka. Do sada nije bilo slične studije na bolesnicima podvrgnutim OPCABG operacijskom zahvatu, te se nije mogao usporediti akutni i prolongirani hemodinamski učinak levosimendana sa sličnim rezultatima.

Treće, iako je studija dobro randomizirana zbog malog broja bolesnika rezultati ove studije trebali bi se s oprezom ekstrapolirati na sličan uzorak bolesnika. Na kraju, rezultati ove studije ne smiju biti primjenjeni na skupinu bolesnika koji su imali teže oštećenje sistoličke funkcije lijeve klijetke. Svakako bi koronarni bolesnici s oslabljenom sistoličkom funkcijom LV mogli imati veću korist od primjene levosimendana, za razliku od bolesnika ove studije koji nisu imali oštećenu funkciju lijeve klijetke.

## 6. ZAKLJUČAK

Klinička studija pokazala je sljedeće osobitosti:

- 1) Levosimendan je izazvao povoljan **akutni hemodinamski učinak** (unutar 50 minuta od početka infuzije lijeka) tijekom OPCABG operacijskog zahvata, kad se zbog manipulacije na srcu i vertikalizacije srca zbiva prolazno sistoličko i dijastoličko zatajenje obje klijetke. Praćeni metodom bolus termodilucije i transezofagusnom ehokardiografijom, bolesnici obje levosimendanske skupine imali su snažniji i brži inotropni odgovor, te jaču perifernu vazodilataciju uz održani srednji arterijski tlak u odnosu na placebo skupinu. Jačina inotropnog odgovora ovisila je o dozi levosimendana.
- 2) **Prolongirani hemodinamski učinak** praćen je metodom bolusne termodilucije u jedinici intenzivnog liječenja 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja. Dugotrajni hemodinamski učinak posljedica je djelovanja OR-1855 i OR-1896, dva metabolita levosimendana. Prolongirani inotropni odgovor u levosimendanskim skupinama bio je slabiji u odnosu na akutni odgovor. Oporavak funkcije miokarda LV u vremenu kad postoji mogućnost hemodinamske nestabilnosti zbog reperfuzijskih ozljeda i *stunning-a* miokarda bio je brži u bolesnika obje levosimendanske skupine.
- 3) **Kardioprotektivni učinak** levosimendana analiziran je dinamikom mjerenja vrijednosti CK, MB-CK i troponina I u serumu. Nije se očekivala značajna poslijeoperacijska nekroza miokarda jer se radilo o OPCABG kirurškoj tehnici, stoga je kardioprotektivni učinak bio usmjeren na kratko razdoblje koronarne okluzije. 24 sata nakon operacijskog zahvata došlo je do značajnog smanjenja troponina I u obje levosimendanske skupine u odnosu na Pl skupinu, no statistička značajnost je potvrđena samo u Levo-L skupini. Stoga je kardioprotektivni učinak u studiji potvrđen samo nakon primjene 12 µg/kg levosimendana.

- 4) Primjena obje bolus doze levosimendana pokazala se vrlo sigurnom. Nisu zabilježene nuspojave vezane kako za aktivni lijek i njegove metabolite, tako i za moguće interakcije levosimendana s drugim lijekovima.
  
- 5) Levosimendan primjenjen u nižoj dozi (12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ) u odnosu na višu dozu (24  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) pokazao je manju perifernu vazodilataciju uz jednaku ili čak bolju učinkovitost na sistoličku funkciju izazivajući snažniji porast LVEF. Kako je i povoljan kardioprotektivni učinak bio vezan za nižu dozu levosimendana, ona se preporučuje kao alternativna terapijska opcija u bolesnika podvrgnutih OPCABG operacijskom zahvatu s očuvanom sistoličkom funkcijom LV.

## 7. SAŽETAK

Bolesnici podvrgnuti OPCABG operacijskom zahvatu metodom slučajnih brojeva randomizirani su u tri skupine: bolesnici koji su primili bolus dozu 12 µg/kg (Levo-L, n = 11) ili 24 µg/kg levosimendana (Levo-H, n = 10), te bolesnici placebo skupine (Pl, n = 10).

Akutni i prolongirani hemodinamski učinak izmjeren je odmah nakon završetka infuzije, 5 minuta, 20 minuta, 50 minuta nakon infuzije lijeka, te 48 sati nakon završetka aortokoronarnog premoštenja. Praćen metodom bolus termodilucije i transezofagusnom ehokardiografijom, snažniji inotropni odgovor izražen kao CO i LVEF zabilježen je u Levo-L ( $p = 0,001$  i  $p = 0,002$ ) i Levo-H skupini ( $p < 0,001$  i  $p = 0,006$ ). Prolongirani inotropni odgovor u levosimendanskim skupinama bio je slabiji u odnosu na akutni odgovor. Za procjenu kardioprotektivnog učinka levosimendana mjerene su serumske vrijednosti CK, CK-MB i troponina I. Značajni pad troponina I u Levo-L (0,4 µg/L) u odnosu na Pl skupinu (2,4 µg/L) zabilježen je 24 sata nakon završetka aortokoronarnog premoštenja ( $p = 0,033$ ).

Levosimendan u dozi od 12 µg/kg, u odnosu na višu dozu, pokazao je povoljan inotropni i kardioprotektivni učinak, te se preporučuje kao alternativna terapijska opcija u bolesnika podvrgnutih OPCABG operacijskom zahvatu s očuvanom sistoličkom funkcijom LV.

## 8. SUMMARY

### PROLONGED HEMODYNAMIC EFFECT, SAFETY AND CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF LEVOSIMENDAN ON MYOCARDIAL FUNCTION DURING AND AFTER OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Patients undergoing OPCABG were randomized to the groups receiving a bolus dose of 12 µg/kg (Levo-L, n=11) or 24 µg/kg (Levo-H, n=10) levosimendan, and placebo group (Pl, n=10).

Acute and prolonged hemodynamic effect was assessed immediately upon, and 5, 20 and 50 min of drug infusion, and 48 h of OPCABG. Monitoring by the method of thermodilution and transesophageal echocardiography showed the inotropic response manifested as CO and LVEF to be more pronounced in the Levo-L (p=0.001 and p=0.002) and Levo-H (p<0.001 and p=0.006) groups. In levosimendan groups, prolonged inotropic response was less pronounced than acute response. The cardioprotective effect of levosimendan was evaluated by measuring the values of CK, CK-MB and troponin I. At 24 h of OPCABG, a significant troponin I decrease was recorded in Levo-L group as compared with Pl group (0.4 µg/L vs 2.4 µg/L; p=0.033).

Relative to the higher dosage, levosimendan in a dose of 12 µg/kg showed a favorable inotropic and cardioprotective effect, and is recommended as an alternative therapeutic option in patients with preserved systolic LV function undergoing OPCABG.

## 9. LITERATURA

1. Christakis GT, Ivanov J, Weisel RD, Birnbaum PL, David TE, Salerno TA. The changing pattern of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1989;80:151-61.
2. Naunheim KS, Fiore AC, Wadley JJ, i sur. The changing profile of the patient undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:494-8.
3. Borst C, Grundeman PF. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: an experimental perspective. *Circulation* 1999;99:1400-3.
4. Mojcik CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:745-54.
5. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-44.
6. Edmunds Jr LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S12-6.
7. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, i sur. Off pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularisation with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: A prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2003;125:797-808.
8. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off pump and on pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-9.
9. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, i sur; Octopus Study Group. Early outcome after off pump versus on pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;104:1761-6.

10. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Economic outcome of off pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2237-42.
11. Czerny M, Baumer H, Kilo J, i sur. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:737-42.
12. Penttila HJ, Lepojarvi MV, Kiviluoma KT, Kaukoranta PK, Hassinen IE, Peuhkurinen KJ. Myocardial preservation during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:565-71.
13. Masuda M, Morita S, Tomita H, i sur. Off pump CABG attenuates myocardial enzyme leakage but not postoperative brain natriuretic peptide secretion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002;8:139-44.
14. Piacenza AE, CACHEDA JH, Badaracco JR, Benetti FJ. Troponin as a marker of myocardial damage during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 2001;42:709-12.
15. Calafiore AM, Di Mauro M, Teodori G, i sur. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1387-93.
16. Loeff BG, Epema AH, Navis G, Ebels T, van Oeveren W, Henning RH. Off pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on pump coronary revascularization. *Chest* 2002;121:1190-4.
17. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2020-5.
18. Murphy GJ, Ascione R, Angelini GD. Coronary artery bypass grafting on the beating heart: surgical revascularization for the next decade? *Eur Heart J* 2004;25:2007-85.
19. Nierich AP, Diephuis J, Jansen EWL, Borst C, Knape JTA. Heart displacement during off-pump CABG: How well is it tolerated? *Ann Thorac Surg* 2000;70:466-72.
20. Torracca L, Schreuder JJ, Quarti A, Ismeno G, Franze V, Alfieri O. Acute effects of beating heart coronary surgery on left ventricular performance. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1348-52.



21. Do QB, Goyer C, Chavanon O, Couture P, Denault A, Cartier R. Hemodynamic changes during off-pump CABG surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:385-90.
22. D'Ancona G, Karamanoukian H, Lima R, i sur. Hemodynamic effects of elevation and stabilization of the heart during off-pump coronary surgery. *J Card Surg* 2000;15:385-91.
23. Gründeman PF, Borst C, Herwaarden JA, Verlaan CWJ, Jansen EWL. Vertical displacement of the beating heart by the Octopus tissue stabilizer: influence on coronary flow. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1348-52.
24. Mathison M, Edgerton JR, Horswell JL, Akin JJ, Mack MJ. Analysis of hemodynamic changes during beating heart surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1355-60.
25. Mishra M, Malhotra R, Mishra A, Meharwal ZS, Trehan N. Hemodynamic changes during displacement of the beating heart using epicardial stabilization for off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:685-90.
26. Grubitzsch H, Ansorge K, Wollert HG, Eckel L. Stunned myocardium after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;71:352-5.
27. Porat E, Sharony R, Ivry S, i sur. Hemodynamic changes and right heart support during vertical displacement of the beating heart. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1188-91.
28. Kim JH, Ham BM, Kim YL, i sur. Prophylactic milrinone during OPCAB of posterior vessels: implication in angina patients taking beta-blockers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:770-6.
29. Wagoner LE, Walsh RA. Inotropic therapy for systolic heart failure. *Compr Ther* 1995; 21: 367-77.
30. Dogrell SA. The therapeutic potential of dopamine modulators on the cardiovascular and renal systems. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:631-44.
31. Kwak YL, Oh YJ, Shinn HK, Yoo KJ, Kim SH, Hong YW. Haemodynamic effects of a milrinone infusion without a bolus in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthesia* 2004;59:324-31.

32. Bito H, Kato N, Maruyama K, Kadotani H, Ogawa R. Effects of toborinone on systemic circulation in patients under general anesthesia. *Masui* 1997; 46: 900-6.
33. MacGowan GA. Clinical overview of the novel inotropic agent toborinone. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:1109-17.
34. Tammara B, Trang JM, Kitani M, Miyamoto G, Bramer SL. The pharmacokinetics of toborinone in subject with congestive heart failure and concomitant renal impairment and/or concomitant hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1318-25.
35. Arthur M. Clinical characteristics of vesnarinone. *Drug Saf* 2004;27:1-9.
36. Kubo SH. Effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. *Cardiology* 1997; 88(Suppl 2): 21-7.
37. Chen CH, Nakaya Y, Minami K, Kubo M. Effects of pimobendan and its active metabolite, UD-CG 212 C1, on Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in vascular smooth-muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:739-43.
38. The EPOCH Study Group. Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure (EPOCH study). *Circ J* 2002;66:149-57.
39. Abraham WT, Johnson AD, Wagoner L, Givertz MM, Horton DP. Neseritide (Human B-type natriuretic peptide) improves symptoms and hemodynamics in NYHA Class III and IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(Suppl A): 188A.
40. Morkin E, Pennock G, Raya T, Bahl J, Goldman S. Development of a thyroid hormone analogue for the treatment of congestive heart failure. *Thyroid* 1996; 6: 521-6.
41. Ross J. Growth hormone, cardiomyocyte contractile reserve, and heart failure. *Circulation* 1999; 99: 15-7.
42. White CM. A review of potential cardiovascular uses of intravenous glucagon administration. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(5): 442-7.
43. Bayram M, De Luca L, Massie BM, Gheorghide M. Dobutamine, milrinone and dopamine in acute heart failure syndromes: a reassessment. *Am J Cardiol* 2005;96:47G-58G.

44. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, i sur; OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.
45. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure - a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515-29.
46. Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. *N Engl J Med* 1993;329:201-2.
47. Endoh M. Mechanism of action of Ca<sup>2+</sup>sensitisers - update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:397-403.
48. Brixius K, Hoyer HK, Schwinger RHG. Ca<sup>2+</sup>-sensitisers - a promising option to treat heart failure? *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:423-8.
49. Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* 2000;80:853-924.
50. Brixius K, Mehlhorn U, Bloch W, Schwinger RHG. Different effect of the Ca<sup>2+</sup>-sensitisers EMD 57033 and CGP 48506 on cross-bridge cycling in human myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:1284-90.
51. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-27.
52. Antila S, Järvinen A, Honkanen T, i sur. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:705-10.
53. Sundberg S, Lehtonen L. Hemodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:793-9.
54. Kivikko M, Antila S, Eha J, i sur. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extend infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
55. Takahashi R, Talukder MAH, Endoh M. Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;400:103-12.

56. Takahashi R, Talukder MAH, Endoh M. Effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on contractile force and aequorin light transients in intact rabbit ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:118-25.
57. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-6.
58. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1859-66.
59. Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, *et al.* Two inotropes with different mechanisms of action: contractile, PDE-inhibitory and direct myofibrillar effects of levosimendan and enoximone. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:369-76.
60. Ajiro Y, Hagiwara N, Katsube Y, Sperelakis N, Kasanuki H. Levosimendan increases L-type Ca<sup>2+</sup> current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 2002;435:369-76.
61. Papp Z, Csapo K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23:71-98.
62. Lehmann A, Boldt J, Kirchner J. The role of Ca<sup>++</sup>-sensitizers for the treatment of heart failure. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:337-44.
63. Janssen PML, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;404:191-9.
64. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, *et al.* Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:522-31.
65. Lepran I, Pap JG. Effect of long-term oral pretreatment with levosimendan on cardiac arrhythmias during coronary artery occlusion in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003;464:171-6.
66. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Effect of levosimendan on cardiac mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Biochem Pharmacol* 2004;68:807-12.

67. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-74.
68. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Levosimendan is a mitochondrial K(ATP) channel opener. *Eur J Pharmacol* 2001;428:311-4.
69. Sun H, Cjhartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2001;49:751-61.
70. Michaels AD, KcKeown B, Kostal M, i sur. Effects on intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005;111:1504-9.
71. De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, i sur. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg* 2002;94:1427-33.
72. Leather HA, Ver Eycken K, Segers P, Herijgers P, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs. *Crit Care Med* 2003;31:2339-43.
73. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A, Scheeren TW. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med* 2005;33:135-42.
74. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, i sur. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;31:638-44.
75. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2185-93.
76. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2177-82.

77. Sato S, Talukder MA, Sugawara H, Sawada H, Endoh M. Effects of levosimendan on myocardial contractility and Ca<sup>2+</sup> transients in aequorin-loaded right-ventricular papillary muscles and indo-1-loaded single ventricular cardiomyocytes of the rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1115-28.
78. Janssen PM, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;404:191-9.
79. Jonsson EN, Antila S, McFadyen L, Lehtonen L, Karlsson MO. Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:544-51.
80. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, i sur. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
81. Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:179-88.
82. Ploechl W, Rajek A. The use of the novel calcium sensitizer levosimendan in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:471-5.
83. Poder P, Eha J, Sundberg S, i sur. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral levosimendan and its metabolites in patients with severe congestive heart failure: A dosing interval study. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1143-50.
84. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006;104:556-69.
85. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
86. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, i sur. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
87. McBride BF, White CM. Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1071-81.
88. Mebazaa A, Erhardt L. Levosimendan: a new dual-action drug in the treatment of acute heart failure. *Int J Clin Pract* 2003;57:410-6.

89. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, i sur. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000;102:2222-7.
90. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, i sur. Haemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004;94:1329-32.
91. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, i sur. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1309-12.
92. Follath F, Cleland JG, Just H, i sur. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
93. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 1):206A-7A.
94. Packer M, Colucci WS, Fisher L. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE-1 study. *J Card Fail* 2003;9:S61.
95. Mebazaa A, Cohen-Solal A, Kleber F. Study design of a mortality trial with intravenous levosimendan (the SURVIVE study) in patients with acutely decompensated heart failure. *Critical Care* 2004;8(Suppl 1):87.
96. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006;27:1908-20.
97. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, i sur., on behalf of the RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-32.

98. De Luca L, Proietti P, Celotto A, i sur. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2005;150:563-8.
99. De Luca L, Sardella G, Proietti P, i sur. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction. A Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:172-7.
100. Delle KG, Buberl A, Geppert A, i sur. Haemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1251-6.
101. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, i sur. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;31:638-44.
102. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, i sur. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998;19:660-8.
103. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovas Pharmacol* 1999;34:219-28.
104. Rajek AM, Koinig H, Jelen M, Schiferer A, Hutschala D. Levosimendan, a new Ca-sensitizer, in patients with poor left ventricular function undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2003;99:A133.
105. Tasouli A, Papadopoulos K, Kriaras I, Georgiadis M, Geroulanos S. Safety and efficacy of the novel calcium sensitizer levosimendan after open heart surgery: our experience from a pilot study. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2005;4:S56.
106. Harjola VP, Siirilä K, Suojaranta-Ylinen R. Levosimendan in cardiac surgery. *Crit Care* 2004;8(Suppl 1);P85.
107. Lehmann A, Lang J, Boldt J, Isgro F, Kiessling AH. Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series. *Med Sci Monit* 2004;10:MT89-93.



108. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, Santangelo E, Amantea B. Haemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:204-11.
109. Siirilä-Waris K, Suojaranta –Ylinen R, Harjola VP. Levosimendan in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;3:345-9.
110. Doll N, Fabricius A, Borger MA, i sur. Temporary extracorporeal membrane oxygenation in patients with refractory postoperative cardiogenic shock, a single center experience. *J Card Surg* 2003;18:512-8.
111. Barišin S. Prijeoperacijska beta-blokada srca i hemodinamski odgovor tijekom inotropne potpore (magistarski rad). Zagreb, Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004, str. 3-4.
112. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, i sur. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:38-51.
113. Akgul A, Mavioglu L, Katircioglu F, Pac M, Cobanoglu A. Levosimendan for weaning from cardiopulmonary bypass after coronary artery bypass grafting. *Heart, Lung and Circulation* 2006;15:320-4.
114. Barisin S, Husedzinovic I, Sonicki Z, Bradic N, Barisin A, Tonkovic D. Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: A four-times masked controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:703-8.
115. Husedžinovic I, Barisin S, Bradic N, Barisin A, Sonicki Z, Milanovic R. Levosimendan as a new strategy during off-pump coronary artery bypass grafting: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Croat J Med* 2005;46:117-23.
116. Richard V, Kaeffer N, Thuillez C. Delayed protection of the ischemic heart – from pathophysiology to therapeutic application. *Fundl & Clin Pharmacol* 1996;10:409-15.
117. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001;104:2981-9.
118. Heusch G, Ferrari R, Hearse D, i sur. «Myocardial hibernation» - questions and controversies. *Cardiovasc Res* 1997;36:301-9.
119. Yellon DM, Baxter GF, Garcia-Dorado D, i sur. Ischemic preconditioning: present position and future directions. *Cardiovasc Res* 1998;37:21-33.

120. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
121. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993;72:1293-9.
122. Marber MS, Latchman DS, Walker JS, et al. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1264-72.
123. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.
124. Sun H, Cjhartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2001;49:751-61.
125. Kwak YL, Oh YJ, Shinn HK, Yoo KJ, Kim SH, Hong YW. Haemodynamic effects of a milrinone infusion without a bolus in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthesia* 2004;59:324-31.
126. Kim JH, Ham BM, Kim YL, et al. Prophylactic milrinone during OPCAB of posterior vessels: implication in angina patients taking beta-blockers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:770-6.
127. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000;90:5-11.
128. Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: Where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:276-86.
129. Loubani M, Galinanes M. Pharmacological and ischemic preconditioning of the human myocardium MitoKATP channels are upstream and p38MAPK is downstream of PKC. *BMJ Physiol* 2002;2:10.
130. Yao Z, Gross GJ. Effects of the K<sub>ATP</sub> channel opener bimakalim on coronary blood flow, monophasic action potential duration, and infarct size in dogs. *Circulation* 1994;89:1769-75.
131. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.

132. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Pottassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004;68:807-12.
133. Yokoshiki H, Katskuba Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca<sup>2+</sup> sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997;333:249-59.
134. Yokoshiki H, Katskuba Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:375-83.
135. Kristof E, Szigeti G, Papp Z, i sur. The effects of levosimendan on the left ventricular function and protein phosphorylation in post-ischemic guinea pig hearts. *Basic Res Cardiol* 1999;94:223-30.
136. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997;85:23-9.
137. Tritapepe L, Santis VD, Vitale D, i sur. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting - a pilot study. *Brit J Anaesth* 2006;96:694-700.
138. Dupuis JY, Wang F, Nathan H, Lam M, Grimes S, Bourke M. The cardiac anesthesia risk evaluation score. *Anesthesiology* 2001;94:194-204.
139. Baim DS, Grossman W. Diagnostic cardiac catheterization and angiography U: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. (ur.) *Harrison's principles of internal medicine*. 15<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill; 2001, str. 1277-83.
140. Swan HJC, Ganz W, Forrester JS. Catheterization of the heart in man with the use of a flow directed balloon-tripped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283: 447-51.
141. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference Participants. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: Consensus Statement. *Crit Care Med* 1997; 25: 910-25.
142. Chernow B, Pulmonary artery flotation catheters: a statement by the American College of Chest Physicians and the American Thoracic Society. *Chest* 1997; 111: 261.

143. Teichholz LE, Cohen MV, Sonnenblick EH, Gorlin R. Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. *N Engl J Med* 1974;291:1220-6.
144. Shiller NB, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996;75(suppl 2):17-26.
145. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, i sur. ASE/SCA Guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for intraoperative echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists task force for certification in perioperative transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1999; 89: 870-84.
146. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a concensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
147. Abbot Axsym Troponin-I assay package insert, 3C29, 1997, Abbott Laboratories.
148. Galambos C, Brink DS, Ritter D, Chung HD, Creer MH. False-positive plasma troponin I with the AxSYM analyzer. *Clin Chem* 2000;46:1014-5.
149. Sohrabi F, Mispireta LA, Fiocco M, i sur. Effects of off-pump coronary artery bypass grafting on patients outcome. *J Invest Med* 2003;51:27-31.
150. Chang PP, Sussman MS, Conte JV, i sur. Postoperative ventricular function and cardiac enzymes after on-pump versus off-pump CABG surgery. *Am J Cardiol* 2002;89:1107-10.
151. Eberli FR. Stunned myocardium – an unfinished puzzle. *Cardiovasc Res* 2004;63:189-91.
152. Haikala H, Levijoki J, Linden IB. Troponin C-mediated calcium sensitization by levosimendan accelerates the proportional development of isometric tension. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:2155-65.
153. Fottath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):80G-5G.

154. Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, i sur. Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting. *Circulation* 2004;109:1489-96.
155. Kerendi F, Halkos ME, Corvera JS, i sur. Inhibition of myosin light chain kinase provides prolonged attenuation of radial artery vasospasm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1149-55.
156. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, i sur. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1261-9.
157. Kloner RA, Przyklenk K, Kay GL. Clinical evidence for stunned myocardium after coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 1994;9:397-402.
158. Sadony V, Korber M, Albes G, i sur. Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:57-65.
159. Jacquet L, Noirhomme P, El Khoury G, i sur. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:378-84.
160. Baggish AL, MacGillivray Te, Hoffman W, i sur. Postoperative troponin-T predicts prolonged intensive care unit length of stay following cardiac surgery. *Crit CareMed* 2004;32:1866-71.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1967. godine u Dražu. Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1993. godine. 1996. godine dobio sam specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja u KB Dubrava. Radim kao specijalist na Odjelu kardijalne anestezije s intenzivnim liječenjem Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje.

Godine 1997. upisao sam stručni poslijediplomski studij "Klinička farmakologija s toksikologijom" na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, a 2000. godine drugu godinu znanstvenog poslijediplomskog studija "Biomedicinske znanosti". Temu "Prijeoperacijska beta-blokada srca i hemodinamski odgovor tijekom inotropne potpore" uspješno sam obranio 2004. godine, te sam stekao naslov magistra znanosti. Tema disertacije "Prolongirani hemodinamski učinak, sigurnost primjene i kardioprotektivni učinak levosimendana na funkciju miokarda tijekom i nakon aortokoronarnog premoštenja bez primjene izvantjelesnog krvotoka" pod mentorstvom prof. dr. Husedžinovića odobrena je 2006. godine.

Vanjski sam suradnik Zdravstvenog Veleučilišta od 1997. godine, a od 2005. godine viši predavač za predmet Anesteziologija, reanimatologija i intenzivna medicina. Istraživač sam na projektu, predavač na znanstvenom poslijediplomskom studiju i kongresima. Autor sam i koautor 30-tak znanstvenih (7 citiranih u CC) i stručnih radova, te kongresnih sažetaka.

Oženjen sam (supruga Ana je internist - kardiolog) i otac sam dvije kćeri, Elizabete i Matee.