Utjecaj vremena primjene levosimendana na ishod kirurškog liječenja koronarne bolesti u KBC Split od 2009. do 2014. godine

Periš, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:995529

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

FILIP PERIŠ

UTJECAJ VREMENA PRIMJENE LEVOSIMENDANA NA ISHOD KIRURŠKOG LIJEČENJA KORONARNE BOLESTI U KBC SPLIT OD 2009. DO 2014. GODINE

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina:

2014/2015

Mentor:

Doc.dr.sc. Mihajlo Lojpur, dr. med.

Split, srpanj 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

FILIP PERIŠ

UTJECAJ VREMENA PRIMJENE LEVOSIMENDANA NA ISHOD KIRURŠKOG LIJEČENJA KORONARNE BOLESTI U KBC SPLIT OD 2009. DO 2014. GODINE

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina:

2014/2015

Mentor:

Doc.dr.sc. Mihajlo Lojpur, dr. med.

Split, srpanj 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD……1
   1.1. Koronarna bolest……....2
      1.1.1. Anatomija koronarnih arterija……..….2
      1.1.2. Etiologija i patofiziologija koronarne bolesti…….....3
      1.1.3. Čimbenici rizika……....4
      1.1.4. Kirurško liječenje…….....4
   1.2. Karakteristike i način djelovanja inotropnih lijekova..…….....6
   1.3. Levosimendan……....8
      1.3.1. Način, mjesto i mehanizam djelovanja……...…….....8
      1.3.2. Kardioprotektivni učinak levosimendana…….…9
      1.3.3. Utjecaj levosimandana na hemodinamičke parametre……....10
      1.3.4. Farmakokinetika i interakcije s drugim lijekovima……...….11
      1.3.5. Kliničke studije……...11
      1.3.6. Tolerabilnost……..….15
2. HIPOTEZA……..17
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA…….....19
4. ISPITANICI I METODE…….....21
   4.1.Ispitanici……....22
   4.2.Organizacija studije…….....22
   4.3.Mjesto studije……..…..22
   4.4.Metode prikupljanja i obrade podataka…….....22
   4.5.Opis istraživanja……...……22
5. REZULTATI…….....24
6. RASPRAVA…….29
7. ZAKLJUČCI……..……...34
8. POPIS CITIRANE LITERATURE……..36
9. SAŽETAK……41
10. SUMMARY…….….43
11. ŽIVOTOPIS……..……45

Zahvaljujem se mentoru, doc.dr.sc. Mihajlu Lojpuru, na pristupačnosti, brojnim stručnim savjetima, strpljenju, potpori te savjesnom i stručnom vođenju kroz proces izrade diplomskog rada. Također želim zahvaliti svom osoblju kardio JIL-a na strpljenju i svesrdnoj pomoći prilikom prikupljanja potrebne medicinske dokumentacije za izradu rada.

Najveće hvala obitelji na potpori tijekom svih godina studiranja.

1. UVOD

1.1. Koronarna bolest (od *engl.* Coronary artery disease, CAD)

Bolest koronarnih arterija nastaje uslijed smanjenja krvnog protoka u koronarnim arterijama, najčešće zbog ateroma. Klinički se može očitovati kao akutni koronarni sindrom(koji obuhvaća nestabilnu anginu i infarkt bez i s elevacijom ST spojnice), kronična ishemijska bolest srca (krončna stabilna simptomatska ili asimptomatska angina i ishemijska kardiomiopatija), aritmije, srčana insuficijencija ili iznenadna srčana smrt. Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma, EKG zapisa, testa opterećenja, a ponekad koronarografijom. Prevencija se sastoji od utjecaja na čimbenike rizika (npr. hiperkolesterolemija, tjelesna neaktivnost, pušenje). Liječi se farmakoterapijom i zahvatima koji smanjuju ishemiju i poboljšavaju protok krvi kroz koronarne arterije.

U Hrvatskoj je 2011. godine umrlo 51 019 osoba. Od njih je 49,4% muškaraca i 50,6 % žena. Vodeći uzrok smrti su kardiovaskularne bolesti sa 24 841 umrle osoba i udjelom od 48,7% u ukupnom mortalitetu. To praktički znači da je kod svakog drugog umrlog u Hrvatskoj uzrok smrti bila jedna od bolesti kardiovaskularnog sustava. Među umrlima od kardiovaskularnih bolesti bilo je 42,4% muškaraca i 57,6% žena.

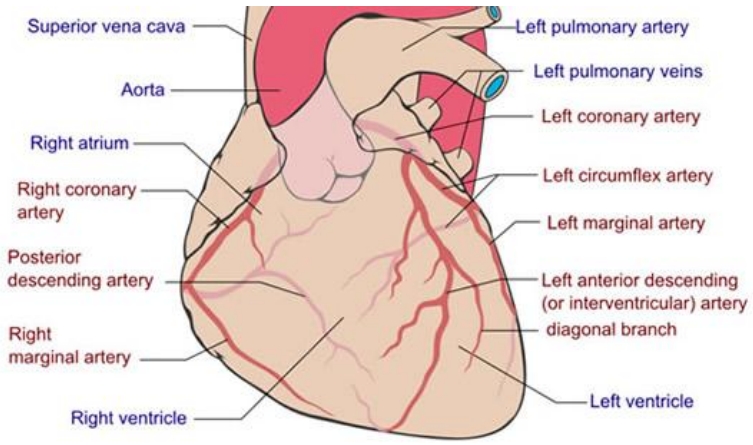
Među 10 vodećih pojedinačnih uzroka smrti u Hrvatskoj 2011. godine, koji u ukupnom mortalitetu sudjeluju s 62% nalazi se čak pet dijagnostičkih podskupina/dijagnoza iz skupine kardiovaskularnih bolesti. Na vrhu se nalaze ishemijske bolesti srca s udjelom od 21,3% u ukupnom mortalitetu i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 14,3%. Na petom mjestu je insuficijencija srca s udjelom od 3,6%, na sedmom hipertenzivne bolesti s udjelom od 2,9%, a na devetom mjestu ateroskleroza s udjelom od 2,2%.

Kod muškaraca među 10 vodećih pojedinačnih uzroka smrti nalaze se tri dijagnostičke podskupine iz kardiovaskularnih bolesti. Na prvom su mjestu ishemijske bolesti srca s udjelom od 19.6%, zatim slijede cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 12,3%. Insuficiencija srca je na osmom mjestu s udjelom od 2,6%.

U žena među 10 vodećih uzroka smrti nalazi se pet dijagnostičkih podskupina iz skupine kardiovaskularnih bolesti. Na vrhu su ishemijske bolesti srca s udjelom u ukupnom mortalitetu od 23%, zatim cerebrovaskularne bolesti s udjelom 17,1%, insuficijencija srca s udjelom 4,6%, slijede hipertenzivne bolesti (3,8%) i ateroskleroza na sedmom mjestu s udjelom od 3%.

1.1.1. Anatomija koronarnih arterija

Desna i lijeva koronarna arterija izlaze iz desnog i lijevog koronarnog sinusa u korijenu aorte, nešto iznad aortnog ušća. Dijele se na velike i srednje koronarne arterije koje protječu duž srčane površine (epikardne koronarne arterije) i šalju manje arteriole u srčani mišić. Lijeva koronarna arterija počinje kao deblo lijeve koronarne arterija (lijeva glavna, engl. "left main" = LM), te se ubrzo dijeli na lijevu prednju silaznu arteriju (engl. left anterior descending = LAD) i cirkumfleksnu arteriju (ACx). LAD obično prati prednju interventrikulsku brazdu i u nekih ljudi se nastavlja preko apeksa. Ova arterija opskrbljuje prednji septum (uključujući proksimalni dio provodnog sustava) i slobodnu prednju stijenku lijevog ventrikula. Cirkumfleksna arterija, koja je obično manja od LAD, opskrbljuje slobodnu lateralnu stijenku lijevog ventrikula. U većine ljudi prisutna je "desna varijanta"; desna koronarna arterija prelazi preko atrioventrikulske brazde i desne strane srca. Opskrbljuje sinusni čvor (u 55% ljudi), desni ventrikul, obično AV–čvor i donju stijenku miokarda. Oko 10– 15% ljudi ima "lijevu varijantu": cirkumfleksna arterija je veća i nastavlja se duž stražnje AV brazde kako bi opskrbila stražnju stijenku i AV–čvor(Slika 1).



Slika 1. Anatomski prikaz koronarnih arterija.

Preuzeto s http://zdravlje.eu/2011/10/06/poremecaji-koronarne-cirkulacije/

1.1.2. Etiologija i patofiziologija koronarne bolesti

KB je klinička manifestacija aterosklerotskoga suženja koronarnih arterija te je obično posljedica odlaganja ateroma ispod intime u velikim i srednjim koronarnim arterijama . U manjem broju slučajeva KB nastaje uslijed spazma koronarnih arterija. Rijetki uzroci su

embolija koronarne arterije, disekcija, aneurizma (npr. u Kawasakijevoj bolesti) ili vaskulitis (npr. SLE).

Koronarna ateroskleroza je često nepravilno raspoređena na različitim krvnim žilama, ali se karakteristično razvija na mjestima pojačane turbulencije (npr. bifurkacije krvnih žila). Lumen arterije se postupno sužava, što dovodi do ishemije srčanog mišića i pojave angine pektoris. Stupanj stenoze koja dovodi do ishemije, varira i ovisi o potrebi za O_2.

Povremeno, ateromatozni plak rupturira. Uzroci još nisu posve jasni, ali su povezani s upalnim procesom koji omekšava plak. Ruptura izlaže trombogeni sadržaj koji aktivira trombocite i pokreće koagulacijsku kaskadu, što dovodi do akutne tromboze i ishemije. Posljedice akutne ishemije, pod zajedničkim nazivom akutni koronarni sindrom (AKS), ovise o lokalizaciji i stupnju okluzije, i variraju od nestabilne pektoralne angine do transmuralnog infarkta.

Spazam koronarnih arterija je prolazno, lokalno povišenje napetosti žilne stijenke, koje sužava lumen i smanjuje krvni protok što može dovesti do simptomatske ishemije. Izraženo suženje može potaknuti stvaranje tromba, što uzrokuje infarkt. Spazam se može desiti na arterijama sa ili bez ateroma. U arterijama bez ateroma, bazalna napetost stijenke koronarne arterije je vjerojatno povišena i odgovor na vazokonstriktorne poticaje pojačan. Točan mehanizam nije u potpunosti jasan, ali može se raditi o nepravilnosti u stvaranju NO i nerazmjeru između endotelnih kontraktilnih i opuštajućih čimbenika. U arterijama s ateromom, on može uzrokovati lokalnu hiperkontraktibilnost; smatra se da je riječ o gubitku osjetljivosti na unutarnje vazodilatatore (npr. acetilkolin) i povećanom stvaranju vazokonstriktora (npr. angiotenzin II, endotelin, leukotrieni, serotonin, tromboksan) u području ateroma. Ponavljajući spazam može oštetiti intimu, što dovodi do nastanka ateroma. Vazokonstriktorne tvari (npr. kokain, nikotin) mogu potaknuti koronarni spazam.

1.1.3. Čimbenici rizika

Čimbenici rizika za anstanak bolesti srca i krvnih žila se dijele na čimbenike koji se mogu kontrolirati i na one koji se ne mogu kontrolirati.

Čimbenici koji se ne mogu kontrolirati su dob (starija dob nosi veći rizik), spol (muškarci imaju veći rizik od žena do menopauze, a nakon toga su im rizici izjednačeni), nasljedna sklonost (ako unutar bliže obitelji već postoje oboljeli od srčanožilnih bolesti).

Rizični čimbenici koje možemo kontrolirati su povišeni krvni tlak, povišene masnoće, šećerna bolest, debljina, pušenje, tjelesna neaktivnost i stres.

1.1.4. Liječenje

Pokazalo se, prema rezultatima više randomiziranih studija, kako se kirurškim liječenjem (operacija koronarnog premoštenja) u bolesnika s većim brojem čimbenika rizika postiže bolji uspjeh nego s konzervativnim liječenjem. Radi se o vrsti kardiokirurškog zahvata kojim se pomoću drugih krvnih žila (premosnice) omogućuje dostava krvi u dio srca u kojem je na pripadajućoj krvnoj žili dotok krvi kritično smanjen zbog suženja koronarne arterije. Za vrijeme operacije koronarnog premoštenja, druga, zdrava krvna žila iz tijela (arterija ili vena) se odstranjuje s prirodne pozicije i ugrađuje na mjesto bolesne krvne žile. Arterija ili vena koja se koristi kao premosnica na taj način zaobilazi (premoštava) teško oboljelu nativnu koronarnu arteriju i omogućava dotok krvi u srčani mišić koji se opskrbljivao putem oboljele koronarne arterije. U osnovi, operacija koronarnog premoštenja u 85% slučajeva oslobađa bolesnike tipičnih simptoma koronarne bolesti, smanjuje rizik razvoja srčanog udara i povećava 10-godišnju stopu preživljenja bolesnika.

Ne liječi se svaka aterosklerotska bolest koronarnih arterija operacijom koronarnog premoštenja. U konziliju liječnika različitih specijalnosti, prvo se ocjenjuje stupanj progresije aterosklerotske bolesti, a potom se, ovisno o težini i naravi bolesti počinje s manje invazivnim modalitetima liječenja (medikamentozno liječenje, liječenje perkutanom intervencijom balonom ili stentom). Nakon konzultacije s kardiolozima i ukoliko bolesnik nije kandidat za medikamentozno ili perkutano intervencijsko liječenje, pristupa se operaciji koronarnog prmoštenja. Iako operacijski zahvat najčešće rezultira uspješnom revaskularizacijom, potrebno je napomenuti potencijalne rizike koji su pridruženi samom operacijskom zahvatu: infekcija poslijeoperacijske rane, poremećaj krvarenja, potencijalne reakcije na anesteziološke lijekove, febrilitet, poslijeoperacijska bol kao posljedica operacijskog zahvata, moždani udar, srčani udar i posljedično smrtni ishod.

Konvencionalna kirurška revaskularizacija srca izvodi se uz izvantjelesnu cirkulaciju (CABG, od engl. Coronary Artery Bypass Grafting). U srce se postavljaju cijevi koje srce spajaju s uređajem za izvantjelesnim krvotokom. Nakon toga, daju se lijekovi koji zaustavljaju srce, a funkciju srca i pluća se privremeno mijenja s uređajem za izvantjelesni krvotok. U većini centara stopa rane operacijske smrtnosti kod kirurške revaskularizacije je niska, 1-3%(40).

Alternativna tehnika znači izvođenje revaskularizacije srca na kucajućem srcu bez primjene izvantjelesnog krvotoka (OPCAB, od engl. Off-Pump Coronary Artery Bypass). Ovaj operacijski zahvat je identičan prije navedenom u operacijskom pristupu na srce. Razlikuje se u činjenici da se srce ne zaustavlja i ne koristi se uređaj za izvantjelesni krvotok. Cijela se operacija obavlja na kucajućem srcu, što znači da nema ishemijskog zastoja srca, čija posljedica mogu biti smetnje u funkcioniranju miokarda. Prednosti operacijskog zahvata bez upotrebe stroja za za izvantjelesni krvotok su smanjeni rizik poslijeoperacijskog krvarenja i posljedične primjene krvnih pripravaka. Smanjen je rizik i razvoja infekcije, moždanog udara i neuroloških komplikacija, zatajenja bubrega uz brži posijeoperacijski oporavak. Različitim kirurškim konceptima revaskularizacije srca (CABG i OPCAB) ostvaruju se slični rezultati(40).

Operacija koronarnog premoštenja minimalno invazivnim pristupom izvodi se bez stroja za izvantjelesni krvotok. Na srce se pristupa kroz međurebreni prostor putem jednog ili više manjih rezova. Najčešće se koristi za premoštenje jedne ili dvije koronarne arterije. Unatoč prednostima minimalno invazivne kirurgije koje obuhvaćaju manje rezove i ožiljke, kraće vrijeme hospitalizacije, manji rizik infekcije, ovaj operacijski zahvat se koristi rjeđe od prethodno spomenutih zahvata.

1.2.Karakteristike i način djelovanja inotropnih lijekova

Lijekovi koji se najčešće koriste u perioperacijskim ili poslijeoperacijskim 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(1).

Koncentracija Ca^{++} 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 β-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 kalcijskih 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 adenozin trifosfat (ATP) u cAMP(2). Također, povećana razina cAMP-a može biti posljedica inhibicije enzima fosfodiesteraze (razgrađuje cAMP). Novija podjela inotropa uključuje tri skupine lijekova. (Slika 2.)

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 α-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

Slika 2. Podjela inotropnih lijekova

Preuzeto s http://medlib.mef.hr/544/1/Barisin_S_disertacija_rep_544.pdf

Tradicionalni inotropni lijekovi poboljšavaju kontarktilnost srčanog mišića povećavajući koncentraciju slobodnog Ca^{++}. cAMP ovisni inotropi to čine povećanim stvaranjem unutarstaničnog cAMP adrenergičnom stimulacijom (adrenalin ili dobutamin) ili blokadom njegove razgradnje inhibitorima fosfodiesteraze (milrinon). cAMP neovisni inotropi to čine inhibicijom Na/K ATP-azne crpke i posljedičnom blokadom Na^{+}/Ca^{++}izmjenjivačkih kanala(5).

Povećanjem unutarstanične koncentracije kacija privremeno se povećava kontraktilnost, no posljedice su: povećana potrošnja energije i veća potreba za kisikom (povećan rizik od ishemije), razvoj elektrofizioloških poremećaja koji uzrokuju nastanak aritmija, kardiotoksičnost koja može dovesti do smrti srčanih stanica(4).

Nova skupina inotropa, lijekova koji povećavaju osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija (eng. calcium sensitisers) imaju povoljan inotropni učinak povećavajući afinitet troponina C za kalcij, te vazodilatatorni učinak preko ATP ovisnih K kanala. Njihov predstavnik je levosimendan.

1.3. Levosimendan

Nedavno je levosimendan, član nove klase agenasa, senzitizera kalcija, izniknuo kao novi inotropni agens, koji povećava kontraktilnost miokarda bez povećanja razine intracelularnog kalcija(6). U pretkliničkim i kliničkim studijama pokazalo se da levosimendan vrši snažnu pozitivnu inotropnu i vazodilatacijsku aktivnost ovisnu o dozi te se istaknuo kao obećavajuća alternativa konvencionalnim inotropnim agensima.

1.3.1. Način, mjesto i mehanizam djelovanja

Levosimendan djeluje trojako. Prvo, selektivnim vezanjem na mjesto na kojem se vežu ioni Ca^{++}na troponinu C pojačava osjetljivost miofibrila za vezanje Ca^{++}(7). Ovaj mehanizam djelovanja rezultira pozitivnim inotropnim učinkom i povećanjem izbačajne frakcije srca.

Drugo, otvaranjem K_{ATP} kanala na sarkolemi glatkih mišićnih stanica u zidu krvnih žila dolazi do hiperpolarizacije i posljedično do vazodilatacije u svim djelovima muskulature uključujući koronarnu, plućnu i perifernu (arterijsku i vensku). Ovaj mehanizam djelovanja rezultira smanjenjem obujmnog (preload) i tlačnog opterećenja srca (afterload) i smanjenjem inteziteta trajanja omamljenosti srčanog mišića (antistunning)(8, 9).

Treće, otvranjem mitohondrijalnih K_{ATP} levosimendan štiti mitohondrije od ishemično-reperfuzijske ozljede. Ovaj mehanizam djelovanja rezultira prekondicioniranjem, antiapoptotičkim djelovanjem i zaustavljanjem remodeliranja. Ovim mehanizmom je izraženo kardioprotektivno djelovanje levosimendana(20).

Srčana mišićna vlakanca sastoje se od aktina i miozina, koji daju sliku poprečne ispruganosti pod mikroskopom. Aktinska vlakna imaju regulacijsku ulogu s vlaknima troponina (TnC, TnI i TnT) i tropomiozina. Kad unutarstanična koncentracija kalcijevih iona raste, troponin C postaje saturiran Ca-ionima, što pokreće kontrakciju. Kad se kalcij povlači iz citosola, troponin C ostaje bez Ca-iona te dolazi do relaksacije sarkomere. Djelovanjem na povećanje osjetljivosti srčanih miocita na kalcij, levosimendan povećava kontraktilnost srca koje ima oštećenu funkciju, a da ne utječe na elektrofiziološke procese u srcu(7). Ovaj učinak je dokazan i na srčanim miocitima izoliranim iz terminalno dekompenziranog srca(10). Otvaranjem kalijskih kanalića u krvnim žilama inducira se vazodilatacija i povećava se opskrba srca kisikom te tako smanjuje ishemijsko oštećenje. Kako levosimendan ne dovodi do nakrcavanja kalcija u stanici srčanih miocita već povećava osjetljivost na već postojeći kalcij, smanjuje se potrošnja kisika,

ishemija i ne razvija se tolerancija, što je često problem s konvencionalnim inotropnim lijekovima. Milrinon, na primjer, povećava kontraktilnost miocita tako da povećava koncentraciju kalcijevih iona, čime se povećava potrošnja kisika, ali i povećava aritmogenost. Levosimendan, dakle, povećava kontraktilnost miokarda, a bez porasta unutarstanične koncentracije kalcija, bez povećanja potrošnje kisika i bez utjecaja na srčani ritam i srčanu relaksaciju.

1.3.2.Kardioprotektivni učinak levosimendana

Uz već spomenute mehanizme djelovanja levosimendana, potrebno je istaknuti i njegov kardioprotektivni učinak ostvaren otvaranjem K_{ATP} kanalića srčanih mitohondrija.

Definicija kardioprotekcije je veoma široka i može se odijeliti u dvije skupine učinaka. Riječ je o kratkotrajnoj i dugotrajnoj kardioprotekciji.

Kratkotrajna kardioprotekcija obuhvaća učinke kao što su prekondicioniranje, postkondicioniranje, poboljšanje funkcije ″ošamućenog″ miokarda kao i antiishemijski učinak. Dugotrajna kardioprotekcija podrazumijeva antiremodelirajući, antiapoptotički i antinflamatorni učinak.

Aktivacija mitohondrijskih K_{ATP} kanalića u miocitu je važan i snžan kardioprotektivni faktor(20). Apoptoza je proces ovisan o energiji, posredovan visoko organiziranom biokemijskom kaskadom. Iako je ishemija važan uzrok, postoji više dodatnih stimulansa apoptoze kao što je oksidacijski stres, mehaničko naprezanje te neurohormoni (npr. Noradrenalin i angiotenzin) za koje se vjeruje da doprinose progresivnom propadanju miocita tijekom kronične srčane slabosti.

Isto tako, primjećeno je da povišene razine cirkulirajućih proimflamatornih citokina (TNF-α, IL-6 i IL-1β) pojačavaju apoptozu srčanih miocita i endotelnih stanica pojačavajući oksidacijski stres, a što vodi smanjenju kontraktlnosti miokarda. Sve to ima ulogu u kliničkom i hemodinamskom pogoršanju srčane slabosti(22). Povišene razine TNF-αi IL-6 nedvojbeno su povezane s povećanim morbiditetom i mortalitetom u volesnika s unapredovalom srčanom slabošću(23). Nedavne studije su pokazale da terapija koja smanjuje razinu citokina može poboljšati kliničku sliku i funkciju lijeve klijetke u bolesnika s kongestivno srčanom slabošću(24).

Druge studije navode da levosimendan ima antiapoptotički i atiinflamatorni učinak smanjivanjem cirkulirajućih priimflamatornih citokina i topivih medijatora apoptoze(25).

Abnormalna homeostaza kalcija i smanjena osjetljivost kontraktilnih proteina na kalcij važni su faktori razvoja ″ošamućenog″ miokarda(26). Sugerira se da senzitizeri kalcija mogu poboljšati funkciju ″ošamućenog″ miokarda(27). Sonntag i sur (27) su u svojoj studiji dokazali da je levosimendan poboljšao sistoličku funkciju kod ″ošamućanog″ miokarda, bez pogoršanja dijastoličke funkcije, u bolesnika koji su išli na angioplastiku nakon akutnog koronarnog sindroma.

1.3.3. Utjecaj levosimendana na hemodinamičke parametre

Primjena levosimendana dovodi do znatnoga, o dozi ovisnog, utjecaja na hemodinamiku. Iako levosimendan uzrokuje vazodilataciju otvaranjem adenozin-trifosfat ovisnih kalijskih kanala u glatkoj muskulaturi žilja, učinak nije samo redukcija venskog priljeva i tlačnog opterećenja, nego i pozitivan inotropni učinak(11). U multicentričnim studijama je dokazano da je levosimendan smanjio plućni kapilarni tlak te tlak u desnoj pretklijetki, plućnoj arteriji, srednji arterijski tlak te smanjio plućni vaskularni otpor, dok je povećao srčani indeks(12). Porast minutnoga i udarnoga volumena, kao i pad plućnoga kapilarnog tlaka očituje se odmah nakon petminutne infuzije, a nema znakova razvoja tolerancije na lijek niti nakon produljene infuzije od 48 sati(13).

Senzitizeri kalcija nemaju negativan učinak na dijastoličku funkciju iako poboljšavaju sistoličku funkciju povećanjem sklonosti troponina C na kalcij i u sistoli i u dijastoli(14). Senzitizacija je osjetljiva o koncetraciji kalcija te se senzitizacija kontraktilnog aparata vrši u sistoli, ali ne i u dijastoli. Tako dolazi do inotropnog učinka bez smanjenja dijastoličke relaksacije(15). Za razliku od ostalih kalcijskih senzitizera, učinak levosimendana je ovisan o razini intracelularnog kalcija pa ne pogoršava dijastoličku funkciju iako postoje studije koje ukazuju na pozitivan učinak na dijastoličku funkciju(14, 16). Levosimendan smanjuje indeks dijastoličke relaksacije što ukazuje da levosimendan poboljšava sistoličku funkciju ″ošamućenog″ miokarda bez oštećenja dijastoličke funkcije(15, 16).

Kod bolesnika s normalnom funkcijom srca, pokazano je da je levosimendan skratio atrijski, ventrikulski te refraktorni period u atrijskoventrikulskom čvoru(17). Kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom prijavljen je ne samo ventrikulski odgovor zbog ubrzavanja atrioventrikulske

provodnosti, nego i povećani puls zbog skraćivanja refrakternog vremena sinusnog čvora(17). Iako nema utjecaja kod nekorigiranog QT intervala, prijavljeno je moguće produljenje korigiranog QT intervala u dozama većim od terapijskih(18).

Ambulatorna elektrokardiografska i elektrofiziološka zapažanja nisu otkrila nikakve proaritmičke učinke intravenskog levosimendana(18.) Ipak, REVIVE studija je pokazala da je stopa ventrikulske tahikardije, atrijske fibrilacije te ventrikulskih ekstrasistola povišena u usporedbi s placebo skupinom(19).

1.3.4. Farmakokinetika i interakcije s drugim lijekovima

Levosimendan ima poluvrijeme eliminacije jedan sat(28). Međutim, poluvrijeme eliminacije dvaju njegovih cirkulirajućih metabolita, OR-1855 i njegove acetilirane forme OR-1896, je između 70 i 80 sati(28). Ovi metaboliti dosežu maksimalnu koncentraciju u serumu dva dana nakon završetka 24-satne intravenske infuzije levosimendanom(29). Kako je metabolit OR-1896 hemodinamski aktivan, s osobinama sličnim levosimendanu, hemodinamski učinci levosimendana bi teoretski trebali trajati najmanje 7-10 dana nakon intravenske infuzije(28).

Pokazalo se da je kombinacija levosimendana i dobutamina relativno sigurna i učinkovita kod bolesnika s teškom srčanom slabosti(29). Može se kombinirati s noradrenalinom u bolesnika s niskim sistoličkim tlakom za održavanje optimalne perfuzije organa i tkiva(30). Iako korištenje beta blokatora obično smanjuje inotropne i vazodilatacijske učinke dobutamina, ovakve pojave nisu dokumentirane kod uporabe levosimendana(31). Naravno, dokumentirana je hipotenzija i tahikardija kod zajedničke uporabe levosimendana s inhibitorima angiotenzin-konvertaze ili nitratima(32).

1.3.5. Kliničke studije

Multicentrična, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana randomizirana studija Slawskog i sur.(33), s ciljem određivanja kratkotrajnih hemoinamskih i kliničkih učinaka levosimendana, uključila je 146 bolesnika u NYHA stadiju III-IV srčane slabosti s plućnim kapilarnim tlakom ≥15 mm Hg i CI(srčani indeks, od *engl.* cardiac indeks)≤2.5 L/min/m^2. U ovoj studiji bolesnici su randomizirani 2:1 za dobivanje intravenskog levosimendana ili placeba. Levosimendan je bio započet kao bolus u dozi od 6 μg/kg, potom je slijedila kontinuirana infuzija brzinom od 0.1 μg/kg/min. U intervalima od sat vremena dodavali su se ponovni bolusi (6 μg/kg), a infuzija

je ubrzavana s porastom od 0.1 μg/kg sve do maksimalne brzine od 0.4 μg/kg/min ili do događaja koji je ograničio povišenje brzine davanja infuzije. Bolesnicima se davala šestosatna infuzija, a hemodinamska su mjerenja provedena u početku, na kraju svakog sata (od prvog do četvrtog sata) i nakon pet i pol te šest sati. Evaluirali su se simptomi dispneje i slabosti od strane bolesnika i od strane liječnika, na početku i nakon šest sati. Levosimendan je imao učinak na porast udarnog volumena srca (SV od *engl*. stroke volume) i CI u odnosu na placebo pri svim dozama, s tim da je taj porst bio veći s većim dozama. Nadalje, iako ovisan o dozi, levosimendan je značajno smanjio plućni kapilarni tlak pri svim dozama. Nakon šest sati dispneja je značajno smanjena kod bolesnika, a postojao je i trend smanjenja zamora. Rezultati ove studije su pokazali da je levosimendan postigao brzo poboljšanje, ovisno o dozi, u hemodinamskim mjerenjima i kliničkoj slici, bez značajnih neželjenih događaja kod bolesnika s dekompeziranom srčanom slabosti.

Nakon završetka šestosatne infuzije, 85-ero bolesnika je nastavljena infuzija kroz 24 sata, a ti su bolesnici bili randomizirani 1:1, dvostruko slijepo. U jednoj je grupi infuzija ukinuta, a nastavljena je placebo infuzija, dočim je u drugoj skupini nastavljena infuzija levosimendanom(13). Cilj ove studije je bio odrediti da li hemodinamski učinci levosimendana perzistiraju nakon dugotrajne infuzije te nakon ukidanja iste. U zaključku ove studije stoji da hemodinamski učinci traju najmanje 24 sata nakon 24-atne infuzije. Niz neželjenih učinaka mogu se primjetiti kod infuzija produženih za više od 24-48 sati zbog akumulacije viška metabolita, dok je 24-satno trajanje infuzije učinkovito i sigurno.

LIDO studija (od *engl.* The Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe low-output heart failure, Infuzija levosimendana naspram dobutaminu u teških zatajenja srca s niski, minutnim volumenom-LIDO) je dizajnirana kao multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana studija kod bolesnika s niskim CO (minutni volumen srca, od *engl*. cardiac output). Dizajnirana je da usporedi kliničke i hemodinamske učinke levosimendana i dobutamina(32). U studiju je uključeno 203 bolesnika s teškom srčanom slabosti i niskim CO (ejekcijska frakcija lijeve klijetke < 0.35, CI < 2.5 L/min/m^2 i plućnim kapilarnim tlakom > 15 mmHg). Uvedena je doza opterećenja levosimendana od 24 μg/kg te doza održavanja 24-satnom infuzijom od 0.1 μg/kg/min. Dobutamin je uveden u dozi 5 μg/kg/min. Doze su udvostručene nakon dva sata kod 69 bolesnika u levosimendanskoj skupini i kod 40 randomiziranih bolesnika u dobutaminskoj skupini, kod kojih CO nije povećan za 30%. Značajno je povećanje minutnog volumena srca (29% u levosimendanskoj skupini i 22% u dobutaminskoj skupini, p=0.05) te smanjenje plućog kapilarnog tlaka (28%-tno smanjenje u

levosimendanskoj skupini i 13%-tno u dobutaminskoj skupini, p=0.03) zabilježeno u levosimendanskoj skupini. U ovoj je studiji zabilježeno da i nakon šest sati, nakon što je infuzija završena, učinak levosimendana i dalje traje, dočim isti taj hemodinamski učinak kod dobutaminske skupine izostaje. Klinički su simptomi dispneje i zamora slabije izraženi u levosimendanskoj skupini za razliku od dobutaminske, premda ove razlike nisu bile statističke značajne.

Također je utvrđeno da je mortalitet nakon 180 dana manji u levosimendanskoj skupini nego u dobutaminskoj (stopa mortaliteta u levosimendanskoj skupini je bila 26% za razliku od dobutaminske kod koje je bila 38%, p=0.029).

RUSSLAN studija (od *engl.* The Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure Due to an Acute Myocardial Infarct, Randomizirana studija sigurnosti i efektivnosti levosimendana kod pacijenata sa zatajenjem lijevog ventrikula zbog akutnog infarkta miokarda – RUSSLAN) je studija koja je evaluirala različite doze levosimendana u usporedbi s placebom u bolesnika sa srčanom slabosti nakon AIM(34). Ova je studija dvostruko slijepa, placebo kontrolirana. Ovo je bila prva i najveća studija, u koju je uključeno 504 bolesnika u četiri levosimendanske skupine u različitim dozama i jedna placebo skupina. Nisu zamiječene značajne razlike između pet skupina što se tiče hipotenzije i ishemije (primarni cilj). Ipak, zamijećena je veća incidencija arterijske hipotenzije i ishemije kod bolesnika s najvišim dozama levosimendana (bolus, 24 μg/kg; infuzija, 0.4 μg/kg/min), a u usporedbi s placebom. Tijekom 14 dana stopa mortaliteta u levosimendanskoj skupini je bila 11.7%, a u placebo skupini 19.6% (p=0.03). Nije bilo statistički značajne razlike između dvije grupe različite u dozama u smislu stope mortaliteta nakon 180 dana (p=0.053). No, iako nije bilo značajnog poboljšanja što se tiče subjektivnog stanja bolesnika tijekom perioda infuzije levosimendana, primjećuje se značajno manje pogoršanje srčane slabosti tijekom šest sati (p=0.033) i tijekom 24 sata (p=0.44) u usporedbi s placebo skupinom.

CASINO (od *engl.* The Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure Study, Studija uporabe senzitizatora kalcija nasprama inotropima ili ničemu kod srčanog zatajenja s niskim minutnim volumenom – CASINO) je randomizirana, dvostruko slijepa, paralelna studija(35). Ova je studija dizajnirana za usporedbu sigurnosti i učinkovitosti levosimendana, dobutamina i placeba u bolesnika s dekompenziranom srčanom slabosti. Bolesnici u NYHA stadiju IV srčane slabosti i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke ≤35% uključeni su u ovu studiju gdje su uvedene infuzije levosimendana, dobutamina i placeba. Studija je bila dijzanirana za 600 bolesnika, međutim, prijevremeno je prekinuta zbog jasnog

povoljnog učinka u levosimendanskoj skupini što se tiče mortaliteta. Levosimendan je pokazao značajno poboljšanje preživljenja za razliku od dobutamina gdje se čini da se je mortalitet čak i povećao. Nakon jednog mjeseca stopa mortaliteta u levosimendanskoj skupini je bila 6,1%, 12.8% u dobutaminskoj te 8,2% u placebo skupini (p=0.1 levosimendanska skupina u usporedbi s placebo skupinom, a p=0.04 levosimendanska skupina u usporedbi s dobutaminskom skupinom). Nakon šest mjeseci, stopa mortaliteta u levosimendanskoj skupini je bila 15.3%, u dobutaminskoj 39.6%, a 24.7% u placebo skupini (p=0.001 u usporedbi s dobutaminskom skupinom, odnosno p=0.04 u usporedbi s placebom).

REVIVE studija (od *engl*. The Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy Versus Placebo in the Short-Term Treatment of Decompensated Heart Failure, Randomizirana multicentrična evaluacija efikasnosti intravenske primjene levosimendana naspram placebu u kratkoročnom tretmanu dekompenziranog srčanog zatajenja – REVIVE) je bila dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, velika studija(19). U studiju su uključeni bolesnici s akutno dekompenziranom srčanom slabosti, ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke ≤35% i s dispnejom usprkos intravenskim diureticima. Bolesnici su randomizirani na bolus levosimendana (6-12 μg/kg) nakn kojeg je slijedio levosimendan (0.1-0.2 μg/kg/min) kroz 24 sata uz standardnu terapiju, ili infuziju placeba kroz 24 sata uz standardnu terapiju. REVIVE-1 studija je pilot studija koja je uključivala prvih stotinu bolesnika. Ta je pilot studija dizajnirana za usporedbu boravka u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) te boravka u bolnici između levosimendanske i placebo skupine(36). Ova je studija zaključila da bolesnici s akutnom srčanom slabosti imaju jedan dan kraći boravak u JIL za razliku od standardnog liječenja. Ovo jasno pokazuje da troškovi hospitalizacije mogu biti smanjeni usvajanjem ovog načina liječenja.

Nakon REVIVE-1 studije, slijedila je REVIVE-2 studija koja je uključivala 600 bolesnika(19). Cilj novih krajnjih točaka je bilo otkrivanje promjena simptoma bolesnika i kliničkih stanja. Bolesnici su podijeljeni u tri grupe: pogoršanje, stabilno i poboljšanje u odnosu na kliničku sliku. U ovoj studiji, petog dana, 33% više bolesnika je imalo poboljšanu kliničku sliku, a u 30% manje bolesnika se kliničko stanje pogoršalo u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini (p=0.015 za obje razlike). Akutna srčana slebost u pogoršanju koja je zahtijevala reanimirajuću intravensku terapiju razvila se je u 15% bolesnika u levosimendanskoj skupini te u 26% bolesnika u kontrolnoj skupini. Druga krajnja točka je bila 90-dnevni mortalitet iz bilo kojeg razloga. Stopa mortaliteta u levosimendanskoj skupini je bila 15.1% te 11.6% među kontrolnim skupinama.

SURVIVE studija (od *engl.* The Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support Study, Studija preživljavanja pacijenata s akutnim zatajenjem srca s potrebom za intravenskom inotropnom podrškom – SURVIVE) je randomizirana, dvostruko slijepa, prospektivna, kontrolirana studija(37). Ukupno je hospitalizirano 1327 bolesnika s akutnom dekompenziranom srčanom slabosti s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke ≤30%, a oni koji nisu reagirali na intravensku diuretsku i vazodilatacijsku terapiju nisu uključivani u studiju. Primarni cilj studije SURVIVE je bilo utvrđivanje mortaliteta iz bilo kojeg razloga nakon 180 dana, a studija je dizajnirana i da dokaže 25% nižu stopu mortaliteta u levosimendanskoj skupini u usporedbi s dobutaminskom. Ovo je ujedno bila i prva studija čiji je primarni cilj bilo utvrđivanje mortaliteta u svrhu evaluacije učinkovitosti(37). Sekundarni ciljevi su bili utvrđivanje broja preživljenih dana, broja dana provedenih izvan bolnice tijekom 180 dana, mortalitet iz bilo kojeg razloga tijekom 31-og dana, kardiovaskularni mortalitet tijekom 180 dana studije te cjelokupna procjena kliničkog stanja bolesnika nakon 24 sata. Bolesnici su randomizirani u dobutaminsku (minimalna doza od 5 μg/kg/min) ili levosimendansku skupinu s bolusom (12 μg/kg) nakon kojeg je slijedila intravenska infuzija (0.1-0.2 μg/kg/min). Obje su skupine primale i standardnu terapiju. Nakon 5 dana, 2 tjedna, jednog mjeseca i šest mjesecu nakon infuzije stopa mortaliteta je smanjena za 27%, 14%, 13% i 6.4% u usporedbi s dobutaminskom skupinom. Ove razlike nisu dosegle statističku značajnost. Sekundarni cilj, utvrđivanje koncentracije B-natriuretskog peptida, pokazao je značajno niže koncentracije u levosimendanskoj skupini u usporedbi s dobutaminskom skupinom.

1.3.6. Tolerabilnost

Levosimendan se općenito dobro podnosi. Najveći nepoželjni učinci su vezani za dozu i posljedica su njegova vazodilatacijskog učinka(38). Najčešći nepoželjni učinci vezani za levosimendan su glavobolja (5%), smanjeni arterijski tlak (5%), vrtoglavica (1%-10%) i mučnina (1%-10%)(12, 32, 34). Kod laboratorijskih nalaza, to su blagi pad broja eritrocita, hematokrita, hemoglobina (10%) i, osobito pri većim dozama, blagi pad koncentracije kalija u serumu(12). Na razinu kreatinina u srumu djeluje pozitivni, čak i kod bolesnika s početnim oštećenjem bubrežne funkcije(32).

Generalno gledajući, studije su pokazale da levosimendan nije pogoršao ili pruzročio ishemiju miokarda(32). Međutim, preveliki pad arterijskog tlaka može smanjiti perfuzijski tlak koronarnih arterija i provocirati ishemiju(39).

Iako je manje aritmija prijavljeno u kliničkim studijama kada se komparira levosimendan i dobutamin s placebom, u REVIVE II studiji je prijavljeno više ventrikulskih tahikardija (25% naspram 17%) i atrijskih fibrilacija (8% nasparm 2%)(12, 32, 34). U SURVIVE studiji, levosimendanska je skupina imala više atrijskih fibrilacija (9.1% naspram 6.1%) i ventrikulskih tahikardija (7.9% naspram 7.3%) u usporedbi s dobutaminskom skupinom(37).

2. HIPOTEZA

Pretpostavka je da ranija primjena levosimendana u liječenju pacijenata s dijagnozom koronarne bolesti povoljnije utječe na ishode liječenja. U ovom slučaju, pretpostavljamo kako će ranija primjena levosimendana, u odabranih pacijenata, smanjiti vrijeme boravka u kardio JILu, kao i postotak smrtnih ishoda.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Procijeniti postoji li statistički značajna razlika u broju dana provedenih u kardio JIL-u u tri skupine pacijenata (levosimendan primijenjen kao prvi, drugi ili svaki naredni te poslijeoperacijski lijek u kombiniranoj infiziji).
2. Procijeniti postoji li statistički značajna razlika smrtnosti u tri skupine pacijenata (levosimendan primijenjen kao prvi, drugi ili svaki naredni te poslijeoperacijski lijek u kombiniranoj infuziji).
3. Procijeniti postoji li statistički značajna razlika u medijan vrijednostima EuroSCORE-a II između prethodno ispitanim skupinama pacijenata.
4. Procijeniti postoji li statistički značajna razlika u spolu između prethodno ispitanih skupina pacijenata.
5. Procijeniti postoji li statistički značajna razlika u vrsti operacije(obzirom na broj ugrađenih aortokoronarnih premosnica) između prethodno ispitanih skupina pacijenata.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Ispitanici su svi kardiokirurški pacijenti s dijagnozom koronarne bolesti koji su bili pod inotropnom potporom levosimendana operativno i/ili postoperativno. Ispitanici su liječeni u kardio JIL-u KBC Split u razdoblju od kolovoza 2009. (prve primjene levosimendana u KBC Split) do prosinca 2014.

4.2. Organizacija studije

Povijesna presječna studija.

4.3. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u kardio Jedinici intenzivnog liječenja, u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog Bolničkog Centra Split.

4.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podatke smo prikupili istraživanjem pisanog protokola kardio Jedinice intenzivnog liječenja u Odjelu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog Bolničkog Centra Split te arhive povijesti bolesti. Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradbu teksta te Microsoft Excel za izradbu tabličnog prikaza.

Za opis distribucije frekvencija istraživanih varijabli korištene su deskriptivne statističke metode. Sve varijable testirane su na normalnost distribucije Komogorov-Smirnovljevim testom, te u ovisnosti o rezultatu primjenjene su parametrijske ili neparametrijske metode. Za statističku obradu kvantitativnih podataka korišten je Kruskal-Wallisov test te Mann-Whitney test za post hoc analizu, dok je χ^2 test korišten za usporedbu kvantitativnih podataka.

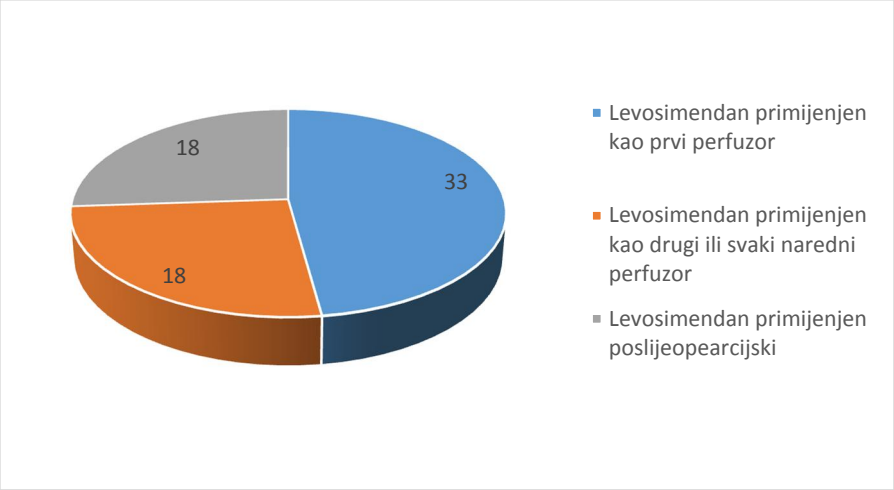
4.5. Opis istraživanja

Predložena studija je retrospektivno istraživanje. Izvor podataka su pisani protokol kardio JIL-a i pismohrana povijesti bolesti. Bolesnici koji zadovoljavaju kriterije i čiji podaci postoje u pisanom protokolu, ali ne i u arhivi, isključeni su tijekom istraživanja. Svakom ispitaniku analizirani su sljedeći parametri: EuroSCORE II, vrijeme primjene levosimendana, broj dana provedenih u kardio JIL-u, spol, vrsta operacijskog zahvata. Svi pacijenti su liječeni kirurški, ugradnjom aortokoronarnih premosnica, isključivo pod dijagnozom koronarne bolesti. Obzirom na vrijeme primjene levosimendana pacijenti su podijeljeni u tri skupine. Prvu skupinu činili su pacijenti u u kojih je levosimendan primijenjen kao prvi perfuzor (operativno). Drugu skupinu činili su pacijenti u kojih je levosimendan

primijenjen kao drugi ili svaki naredni (operativno) perfuzor. Treću skupinu činili su pacijenti u kojih je levosimendan primijenjen poslijeoperativno u kombiniranoj infuziji.

5. REZULTATI

U odabranom studijskom razdoblju (kolovoz 2009.-prosinac 2014.) istraživanje je obuhvatilo ukupno 69 pacijenata pod inotropnom potporom levosimendanom kojima je izvršena ugradnja aortokoronarnih premosnica zbog izolirane dijagnoze koronarne bolesti. U njih 33 (47.83%) levosimendan je primijenjen kao prvi perfuzor operativno (Skupina 1). U njih 18 (26.09%) levosimendan je primijenjen kao drugi ili svaki naredni perfuzor operativno (Skupina 2). U njih 18 (26.09%) levosimendan je primijenjen poslijeoperativno (Skupina 3). (Slika 3.). U odnosu na vrijeme primjene levosimendana pacijenti su podijeljeni u tri, prethodno navedene, skupine. (Tablica 1.).



Slika 3. Raspodjela pacijenata prema vremenu primjene levosimendana

U skupini 1 medijan vrijednost EuroSCORE je 6,380, u skupini 2 je 4,340, dok je u skupini 3 medijan vrijednost EuroSCORE 6, 030. Nije bilo statističke značajne razlike u EuroSCORE-u između ispitivanih skupina (*P*=0,927). (Tablica 1.)

Tablica 1. Podjela pacijenata po skupinama i medijan vrijednost EuroSCORE-a po skupinama

	Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3	*P*
Vrijeme primjene levosimendana	Levosimendan primijenjen kao prvi perfuzor (N=33)	Levosimendan primijenjen kao drugi ili svaki naredni perfuzor (N=18)	Levosimendan primijenjen poslijeoperacijski (N=18)	
EuroSCORE (medijan)	6,380	4,340	6,030	0,927+

+Kruskal-Wallis test

U skupini 1 od 33 pacijenta 22 su muškarca (66,66%). U skupini 2 od 18 pacijenata 13 su muškarci (72,22%). U skupini 3 od 18 pacijenata 12 su muškarci (66,66%). Između ispitivanih skupina nije bilo razlike u spolu (χ^2=0,189; *P*=0,909). (Tablica 2.)

Tablica 2. Raspodjela pacijenata po spolu između ispitivanih skupina

	Skupina 1 (N=33)	Skupina 2 (N=18)	Skupina 3 (N=18)	*P*
Spol (muški)	22 (66,66%)	13 (72,22%)	12 (66,66%)	0,537*

*χ2 test

U skupini 1 od 33 pacijenta liječenje je rezultiralo s 29 (87,88%) otpusta i 4 (12,12%) smrtna ishoda. U skupini 2 liječenje je rezultiralo s 15 (83,33%) otpusta i 3 (16,67%) smrtna ishoda. U skupini 3 liječenje je rezultiralo s 15 (83,33%) otpusta i 3 (16,67%) smrtna ishoda. Između ispitivanih skupina nije bilo razlike u ishodu (χ^2=0,287; *P*=0,866). (Tablica 3.)

Tablica 3. Razlika u ishodu liječenja između ispitivanih skupina

Ishod	Skupina 1 (N=33)	Skupina 2 (N=18)	Skupina 3 (N=18)	*P*
Otpust	29(87,88%)	15(83,33%)	15(83,33%)	0,866*
Smrt	4 (12,12%)	3 (16,67%)	3 (16,67%)	

*χ2 test

Srednja duljina boravka pacijenata u kardio JIL-u u skupini 1 je 4,5 dana (1-14 dana). U skupini 2 srednja duljina boravka pacijenata u kardio JIL-u je 6,4 dana (1-17 dana). U skupini 3 srednja duljina boravka pacijenata u kardio JIL-u je 14,9 dana (4-90 dana). Statistički značajno najveći broj dana provedenih u kardio JIL-u imali su pacijenti unutar skupine 3 u odnosu na skupinu 1 i 2 (*P*=0,001). (Tablica 4.)

Tablica 4. Srednja duljina boravka pacijenata u kardio JIL-u (dani) u ispitivanim skupinama

	Skupina 1 (N=33)	Skupina 2 (N=18)	Skupina 3 (N=18)	P
Broj dana provedenih u kardio JIL-u	4,55 (1-14)	6,40 (1-17)	14,93 (14-90)	0,001+

+Kruskal-Wallis test

U skupini 1 je ugrađena 5 pacijenata jednostruka, 13 pacijenata dvostruka, 13 pacijenata trostruka, a 2 pacijentima četverostruka aortokoronarna premosnica. U skupini 2 je ugrađena 1 pacijentu jednostruka, 8 pacijenata dvostruka, 5 pacijenata trostruka, 3 pacijentima četverostruka, a 1 pacijentu peterostruka aortokoronarna premosnica. Između ispitivanih skupina nije bilo razlike s obzirom na broj ugrađenih premosnica (χ^2=9,996; *P*=0.537). (Tablica 5.)

Tablica 5. Podjela pacijenata po broju ugrađenih aortokoronarnih premosnica po ispitivanim skupinama

Vrsta operacije po broju ugrađenih premosnica	Skupina 1 (N=33)	Skupina 2 (N=18)	Skupina 3 (N=18)	*P*
1.premosnica	5 (15,16%)	1 (5,55%)	1 (5,55%)	
2.premosnica	13 (39,39%)	8 (44.44%)	8 (44,44%)	
3.premosnica	13 (39,39%)	5 (27,78%)	8 (44,44%)	0,537*
4.premosnica	2 (6,06%)	3 (16,67%)	1 (5,55%)	
5.premosnica	0	1 (5,55%)	0	

*χ2 test

Unutar skupine 1 (N=33) postoji 6 pacijenata (skupina 1.1) u kojih je levosimendana primijenjen kao prvi i jedini perfuzor (operativno). Od tih 6 pacijenata stopa smrtnosti je 0%, a srednja vrijednost dana provedenih u kardio JIL-u je 3,55. (Tablica 6.)

Tablica 6. Ishod liječenja ispitivanih pacijenata u skupini 1.1.

Ishod	Skupina 1.1. (N=6)
Otpust	6 (100%)
Smrt	0
Broj dana provedenih u kardio JIL-u	3.5 (2-5)

6. RASPRAVA

Nakon uspješne primjene levosimendana kao inotropnog agensa kod akutne i kronične srčane slabosti, publicirano je nekoliko obečavajućih studija primjene levosimendana u kardijalnoj kirurgiji ističući povoljan utjecaj kod stanja niskog volumena srca nakon kardijalne kirurgije. Randomizirane kliničke studije općenito se smatraju najboljim pristupom u utvrđivanju vrijednosti određene terapije(41). Međutim, logički i sveobuhvatni pristup evaulacije klinički relevantnog istraživanja uključuje mnoge različite tipove dokazivanja, uključujući randomizirane kliničke studije, nerandomizirane studije, eksperientalne podatke i analize sadržaja informacija što se tiče dosljednosti, usklađenosti i jasnoće(41).

Studija, napravljena u ovom radu, obuhvaća 69 ispitanika. Svaki od ispitanika je bio dijagnosticiran s isljučivo koronarnom bolešću i kardiokirurški liječen, ugradnjom aortokoronarnih premosnica. Svaki od 69 ispitanika je primao levosimendan, bilo operacijski ili poslijeoperacijski, a upravo vremenom njegove primjene ispitanike smo podijelili u tri skupine. Skupinu 1 čine ispitanici kod kojih je levosimendan primijenjen kao prvi perfuzor operativno. U skupini 2 su ispitanici kod kojih je levosimendan primijenjen kao drugi ili svaki naredni(2., 3., 4., …) perfuzor. Osim operativno, ispitanici iz skupina 1 i 2 primali su levosimendan i poslijeoperacijski. Skupina 3 obuhvaća ispitanike kojih levosimendan nije bio primijenjen operativno, već samo poslijeoperacijski.

Između skupina ispitivali smo postoje li razlike u spolu, vrsti operacije (obzirom na broj ugrađenih aortokoroarnih premosnica) i vrijednosti medijana EuroSCORE-a II. Ova tri čimbenika su nam dala uvid u medicinski profil i stanje ispitanika, kao i njihove razlike među skupinama.

Kao što je vidljivo u rezultatima ovog istraživanja, između tri ispitane skupine ne postoje značajne razlike u spolu, vrsti operacije (s obzirom na broj ugrađenih aortokoronarnih premosnica), kao ni u vrijednosti medijana EuroSCORE-a II.

EuroSCORE je europski model stratifikacije rizika u kardijalnoj kirurgiji te se koristi i u hrvatskim kardiokirurškim centrima. Od 1995. korišten je model EuroSCORE I, za kojeg je s vremenom ustanovljeno da precjenjuje rizik kardijalnih operacija, osobito pri operacijama zalistaka(42). Od 2012. u uporabu stupa novi model stratifikacije rizika u kardijalnoj kirurgiji, EuroSCORE II. Dokazano je da umanjuje i realnije procjenjuje rizik od kardiokirurških operacija, prethodno procijenjen EuroSCORE-om I.

Vrijednosti medijana EuroSCORE-a II, između ispitanim skupinama nisu statistički značajne, ali su različite. Najviše vrijednosti uočene su u skupini 1, dok su najmanje u

skupini 2. Iz ovakvih vrijednosti možemo zaključiti da skupina 1 obuhvaća nešto teži profil pacijenata od skupina 2 i 3.

Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi postoji li statistički značajna razlika između ispitanih skupina u ishodu liječenja koronorne bolesti. Kao ishod liječenja odabrali smo broj dana provedenih u kardio JIL-u, smrtni ishod ili otpust.

Naša pretpostavka je bila da će ranija primjena levosimendana, izvedena u skupini 1, rezultirati nižim srednjim vrijednostima broja dana provedenih u kardio JIL-u, kao i nižoj stopi smrtnosti nego u skupinama s kasnijom primjenom levosimendana.

Mnoge studije do sada su se bavile istraživanjem stope smrtnosti između levosimendanskim, dobutaminskim i placebo skupinama. RUSSLAN studija nije pokazala statistički značajnu razliku u stopi mortaliteta između levosimendanske i placebo skupine(34). CASINO studija, dizajnirana za usporedbu sigurnosti i učinkovitosti levosimendana, dobutamina i placeba u bolesnika s dekompenziranom srčanom slabosti, dokazala je značajno poboljšanje preživljenja kod uporabe levosimendana za razliku od dobutamina gdje se mortalitet čak i povećao(35). Od dosadašnjih studija koje su se bavile usporedbom boravka u jedinici intenzivnog liječenja, najvažnija je REVIVE-1 studija. Ta je pilot studija dizajnirana za usporedbu boravka u JIL-u te boravka u bolnici između levosimendanske i placebo skupine. Ova je studija zaključila da bolesnici s akutnom srčanom slabosti imaju jedan dan kraći boravak u JIL-u za razliku od standardnog liječenja(43).

Ovo istraživanje pokazalo je najnižu stopu smrtnosti u skupini 1 gdje je levosimendan primjenjen kao prvi operativni perfuzor. Smrtni ishod je zabilježen u 12.12% slučajeva. Skupina 2, gdje je levosimendan primjenjen kao drugi ili svaki naredni perfuzor, bilježi istu stopu smrtnih ishoda (16,67%) kao i skupina 3, gdje je levosimendan primijenjen poslijeoperacijski. Važno je za uočiti da je najniža stopa smrtnosti u skupini 1, istoj skupini s najvišim vrijednostima EuroSCORE-a. Iako ove razlike ne dosežu razinu statističke značajnosti, ona će nam biti vidljiva u dijelu rasprave o broju dana provedenih u kardio JIL-u.

Srednja vrijednost broja dana provedenih u kardio JIL-u u skupini 1 je 4,55. Ta vrijednost je niža od one u skupini 2, gdje je srednja vrijednost 6,40, ali i značajno niža od one u skupini 3, gdje iznosi 14,93. Ovi podatci nam ukazuju da je najniži broj dana provedenih u kardio JIL-u vidljiv u skupini gdje je levosimendan upotrebljen kao prvi perfuzor. Najviši broj dana provedenih u kardio JIL-u vidljiv je u skupini 3 gdje je levosimendan primijenjen samo poslijeoperacijski. Ovi podatci dosežu razinu statističke značajnosti(P=0,001).

Statistički značajno najveći broj dana provedenih u kardio JIL-u imali su pacijenti unutar skupine 3, sa srednjom vrijednosti 14,93 dana, u odnosu na skupinu 1 (4,55 dana) i skupinu 2 (6,40 dana).

Unutar skupine 1, ističe se podskupina (skupina 1.1.) od 6 pacijenata u kojih je levosimendan primijenjen kao prvi i jedini perfuzor operacijski. Stopa smrtnosti u ovoj podskupini je 0%, dok je srednja vrijednost broja dana provedenih u kardio JIL-u 3,55 dana. I postotak umrlih, kao i broj dana provedenih u kardio JIL-u, u ovoj podskupini, su niži od onih u skupinama 1, 2 i 3.

Nedavne studije govore u prilog i u preoperativnoj primjeni levosimendana.Tritapepe i suradnici su u svojoj prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji ispitali 106 bolesnika u dvije grupe (levosimendanska i placebo). Promatrano je više varijabli: ispunjavanje strogo definiranih kriterija za premještaj iz JIL-a, trajanje trahealne intubacije, hemodinamski parametri te dodatna inotropna terapija. Vrijeme boravka u JIL-u (P=0.002) i vrijeme trahealne intubacije (P=0.02) su bili značajno kraći u levosimendanskoj skupini. Nadalje, vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (MAP) te srčanog indeksa (CI) su bili viši (P<0.007), dočim je indeks sustavnog vaskularnog otpora (SVRI od *engl*. systemic vascular resistane indeks) bio niži (P=0.005). Također treba napomenuti da je broj bolesnika koji je zahtjevao inotropnu potporu više od dvanaest sati bio značajno niži u levosimendanskoj skupini (P=0.02), premda je broj bolesnika koji je zahtjevao inotropnu potporu nije dosegao razinu statisičke značajnosti (P=0.053)(44). Preoperativna primjena levosimendan kod visoko rizičnih paijenata s teškom lijevom ventrikularnom disfunkcijom (LVEF<25%) s indiciranom CABG je bila procijenjena u randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji Levina i suradnika(45). Primjena levosimendana je počela 24 sata preoperativno, s početnom dozom od 10 μg/kg infuzije jedan sat te s kontinuiranom 23-satnom infuzijom 0.1 μg/kg/min. Ukupno, 252 pacijenta su sudjelovaa u studiji. Levosimendan je smanjio mortalitet u usporedbi s placebom (3,9% vs. 12,8%; P<0,05) kao i potrebu za drugim inotropima i vazopresorima u usporedbi s placebom (7,9% vs. 58,4%; P<0,05). Smanjio je primjenu intraaortalne balon pumpe (6,3% vs. 30,4%; P<0,05)(45).

Lilleberg i suradnici su izveli prvu randomiziranu, dvostruku slijepu studiju u kojoj su evaluirali učinak levosimendana na sustavnu i koronarnu hemodinamiku rano nakon operacije ugradnje aortokoronarnih premosnica, CABG. Dvadeset troje nisko rizičnih bolesnika s EFLV većom od 30% i izoliranom koronarnom bolešću primilo je placebo (n=8), levosimendan u dozi od 8 μg/kg (n=8) ili levosimendan u dozi od 24 μg/kg (n=7) nakon elektivne CABG. Mjereni su sustavna i koronarna hemodinamika te iskorištenje

supstrata miokarda. Puls je porastao za 11 otkucaja/min nakon više doze (P<0,05). Srčani indeks, CI je porastao za 0,7 i 1.6 L/min (P<0.05 za obje doze). Značajno je pao sustavni i plućni vaskularni otpor. Krvni protok kroz koronarni sinus je porastao za 28 i 42 mL/min za nižu i višu dozu levosimendana. Usprkos poboljšanoj izvedbi srca, levosimendan nije povećao potrošnju kisika u miokardu ili promijenio iskorištavanje tvari u miokardu (direktni pokazatelj povećane potrošnje kisika u miokardu)(46).

Velika mogućnost levosimendana u budućnosti je i njegova primjena u dječjoj kardijalnoj kirurgiji. Kao inotrop sa snažnim vazodilatacijskim učinkom na plućnu vaskulaturu, levosimendan nudi potencijalno učinkovitu terapiju u pre-, peri- i poslijeoperacijskom periodu za djecu s kongenitalnim srčanim malformacijama, s niskim CO ili povećanim plućnim arterijskim tlakom(47). Turanlahti i sur.(47) su pokazali da je levosimendan u djece sa srčanim malformacijama, sa svojim farmakokinetičkim svojstvima, sličan kao i kod odraslih s kongestivnom srčanom slabosti. Pokazalo se je da je levosimendan učinkovit u djece, u kombinaciji sa smanjenom funkcijom miokarda, plućnom hipertenzijom i prevalencijom septalnog defekta, kada adrenalin, enoksimon, epoprostenol i nitroglicerin nisu učinkoviti(48). Nadalje, izostanak ozbiljnih ili neočekivanih nepoželjnih učinaka ga čini atraktivnim inotropom kod djece(47).

7. ZAKLJUČCI

1. U razdoblju od kolovoza 2009. do prosinca 2014. 69 pacijenata pod izoliranom dijagnozom koronarne bolesti je primalo levosimendan pri kardiokirurškom liječenju iste.
2. U 33 pacijenata levosimendan je primijenjen kao prvi perfuzor operativno, u 18 pacijenata kao drugi ili svaki naredni perfuzor, dok je u 18 pacijenata primijenjen samo poslijeoperacijski.
3. Najmanji broj dana provedenih u kardio JIL-u zabilježen je kod pacijenata u kojih je levosimendan primijenjen kao prvi perfuzor operativno, viši broj dana zabilježen je kod pacijenata u kojih je levosimendan primijenjen kao drugi ili svaki naredni perfuzor, operativno.
4. Statistički značajano najviši broj dana provedenih u kardio JIL-u, u odnosu na druge skupine, zabilježen je kod pacijenata u kojih je levosimendan primijenjen kao poslijeoperacijski u kombiniranoj infuziji (P=0.001).
5. Smrtnost je niža u skupini u kojoj je levosimendan primijenjen kao prvi perfuzor, operativno, u odnosu na skupine kada je primjenjen drugi ili svaki naredni i poslijeoperacijski lijek u kombiniranoj infuziji. Ova razlika ne doseže razinu statističke značajnosti.
6. 6 pacijenata iz skupine 1, kod kojih je levosimendan primijenjen kao prvi i jedini perfuzor, bilježe smrtnost od 0%, kao i najniži broj dana provedenih u kardio JIL-u u odnosu na sve druge ispitane skupine.
7. Između ispitanih skupina ne postoji značajna razlika u spolu, vrsti operacije (obzirom na broj ugrađenih aortokoronarnih premosnica), kao ni u medijan vrijednostima EuroSCORE-a II.

8. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure: mehanisms of action and recent clinical developments. N Engl J Med. 1986;314:349-58.
2. Lee JC, Downing SE. Cyclic AMP and the pathogenesis of myocardial injury. Res Commun Chem Pthol Pharmacol. 1980;27:305-18.
3. Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotrpic actions. Circulation. 1980;27:305-18.
4. Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW. Myocardial energetics in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation. 1989;80:51-64.
5. Ferrick KJ, Fein SA, Ferrick AM. Effect of milrinone on ventricular arrhythmias in congestive heart faliure. Am J Cardiol. 1990;66:431-4.
6. Ugljen R. Učinak levosimendana na postkondicioniranje miokarda nakon aortokoronarnog premoštenja uz primjenu izvantjelesnog krvotoka [disertacija], Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2013;15-27.
7. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. J Mol Cell Cardiol. 1995;27(9):1859-66.
8. Pataricza J, Hõhn J, Petri A, Balogh A, Papp JG. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein. J Pharm Pharmacol. 2000;52(2):213-7.
9. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50(3):257-63.
10. Papp Z, Csapó K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. Cardiovasc Drug Rev. 2005;23(1):71-98.
11. Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP. Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. J Cardiovasc Pharmacol. 1995;26:179-88.
12. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G. Hemodynamic and neurohumoral effects of continous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1903-12.
13. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. Circulation. 2003;107(1):81-6.

14. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. J Cardiovasc Pharmacol. 1995;26:S10-19.
15. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. Circulation. 1998;98:2141-7.
16. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA. 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.
17. Toivonen L, Viitasalo M, Sunberg S. Electrophysiologic effects of calcium ensitizer inotrope levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35:664-9.
18. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: Electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. Am J Cardiol. 1999;83:16-20.
19. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. 2005. American Heart Association Scientific Sessions, Dallas, TX, November 14 2005.
20. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K^+channels and their role in cardioprotection. Circ Res. 2004;94:420-32.
21. Maytin M, Colucci WS. Cardiprotection: A new paradigm in the menagment of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol. 2005;96(Suppl):26G-31G.
22. Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y. New insights into patophysiological role for cytokines in heart failure. Cardiovasc Res. 1999;42:557-64.
23. Plentz G, Song ZF, Tjan TDT. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. Eur J Heart Fail. 2001;3:415-21.
24. Gullestad L, Aas H, Fjeld JG. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. Circulation. 2001;103:220-5.
25. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT. Levosimendan reduces plasma B-type natruretic peptide and interleukin 6, and improves central heamodynamics in severe heart failure patients. Int J Cardiol. 2005;99:409-13.
26. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol Rev. 1999;79:609-34.

27. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA. 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.
28. Kivikko M, Antila S, Eha J. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during na extended infusion in patients with severe heart failure. J Clin Pharmacol. 2002b;42:43-51.
29. Sundberg S, Antila S, Scheinin H. Integrated pharamacokinetics and pharmacodynamics of the novel calcium sensitizer levosimendan as assesed by systoic time intervals. Int J Clin Pharmacol Ther. 1998;36:629-35.
30. Nanas JN, Papazoglou P, Terrovitis JV. Hemodynamic effects of leosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. Am J Cardiol. 2004;94:1329-32.
31. Lehmann A, Lang J, Boldt J. Levosimendan in patients with cardiogenic schock undergoing surgical revascularization: a case series. Med Sci Monit. 2004;10:MT89-MT93.
32. Follath F, Cleland JG, Just H. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002;360:196-202.
33. Sundberg S, Lehtonen L. Haemodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2000;55:793-9.
34. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS. For the Study Investigators Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Circulation. 2000;102:2222-7.
35. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N. Safety and efficacy of a novelcalcium 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.
36. Zairis MN, Apostolatos C, Anastassiadis F. Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure. Calcium Sensitizer or Inotrope or None in low output heart failure (CASINO) study. Program and abstracts of the European Society of Cardiology, Heart Failure Update; 2004; June 12-15; Wroclaw, Poland. 2004.

37. Johansson S, Apajasalo M, Sarapohja T. Effects of levosimendan treatment on length of hospital and intensive care stay in the REVIVE study. Crit Care. 2004;8(Suppl 1):88.
38. Mebazaa A. The SURVIVE-W trial: comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acutely decompensated heart failure. 2005. American Heart Assiciation Scientific Sessions, Dallas, TX, November 16 2005.
39. Lehtonen L, Mills-Owens P, Akkila J. Safety of levosimendan and other calcium sensitizers. J Cardovasc Pharmacol. 1995;26(Suppl 1):70-6.
40. Cleland JGF, Nikitin N, McGowan J. Levosimendan: first in new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004;2:9-19.
41. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija, Zagreb, Ljevak; 2007;399:1038.
42. Raja SG. OPCAB and the incidence of atrial fibrillation. Ignoring the current best available evidence. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:930.
43. Nashef SAM, Roques F, Michel P. European system for cardiac preoperative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg. 1999;16:9–13.
44. Garratt C, Packer M, Colucci W. 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. Crit Care. 2004;8(Suppl 1):89.
45. Tritapepe L, De Santis C, Vitale D. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Br J Anaesth. 2009;102:198-204.
46. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. Exp Clin Cardiol. 2012;17:125-30.
47. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J. 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.
48. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. Pediatr Crit Care Med. 2004;5:457-62.
49. Braun JP, Schneider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26:228-30.

9. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Nedavno je levosimendan, član nove klase agenasa, senzitizera kalcija, izniknuo kao novi inotropni agens, koji povećava kontraktilnost miokarda bez povećanja razine intracelularnog kalcija. Njegova česta primjena u kardijalnoj krurgiji rezultirala je i ciljem ovog istraživanja. Utvrditi postojanje razlike u ishodu kirurškog liječenja koronane bolesti među skupinama pacijenata koje se razlikuju po vremeni primjene levosimendana.

Ispitanici i metode: U vremenskom razdoblju od kolovoza 2009. do prosinca 2014. retrospektivno su pregledane povijesti bolesti 69 kirurški liječenih koronarnih pacijenata pod terapijom levosimendanom. Pacijenti su raspoređeni po skupinama, obzirom na vrijeme primjene levosimendana. Skupinu 1 čine pacijenti kod kojih je levosimendan primijenjen kao prvi perfuzor, operativno. U skupini 2 su pacijenti kod kojih je levosimendan primijenjen kao drugi ili svaki naredni perfuzor. Skupinu 3 čine pacijenti kod kojih je levosimendan primijenjen poslijeoperacijski, u kombiniranoj infuziji. Svakom ispitaniku analizirani su sljedeći parametri: EuroSCORE II, vrijeme primjene levosimendana, broj dana provedenih u kardio JIL-u, spol, vrsta operacijskog zahvata.

Rezultati: Najmanji broj dana provedenih u kardio JIL-u je zabilježen u skupini pacijenata u kojih je levosimendan primijenjen kao prvi perfuzor. Srednja vrijednost dana provedenih u kardio JIL-u za tu skupinu je bila 4,55. Statistički značajno najveći broj dana provedenih u kardio JIL-u zabilježen je u skupini gdje je levosimendan primijenjen poslijeoperacijski (P=0.001). Srednja vrijednost za tu skupinu je 14,93 dana boravka u kardio JILu. U podskupini skupine 1 izdvaja se 6 pacijenata u kojih je levosimendan primijenjen kao prvi i jedini perfuzor. Srednja vrijednost boravka u kardio JIL-u za tu skupinu je 3,55 dana, a smrtnost je 0%.Iako nije statistički značajna, najniža smrtnost zabilježena je u skupini u kojoj je levosimndan primijenjen kao prvi perfuzor (12,12%), u usporedbi s drugim skupinama (16,67%). Ne postoji statistički značajna razlika među skupinama u spolu, vrsti operacije (obzirom na broj ugrađenih aortokoronarnih premosnica), kao ni u medijan vrijednostima EuroSCORE-a.

Zaključci: Rana primjena levosimendana u kirurških pacijenata s izoliranom dijagnozom koronarne bolesti smanjuje vrijeme boravka u kardio JIL-u u odnosu na njegovu kasnu primjenu. Iako ne statistički značajno, ranija primjena levosimendana smanjuje i smrtnost.

10. SUMMARY

Diploma thesis title: Impact of time of levosimendan application on the outcome of surgicaly treated coronary artery disease at University Hospital Split.

Objectives and background: Recently, levosimendan, a member of a new class of agents, calcium sensitizer, has emerged as a new inotropic agent, which increases myocardial contractility without increasing intracellular calcium levels. Its common use in cardiac surgery impacted the aim of this research. Establishing the existence of differences in the outcome of surgical treatment coronary artery disease among groups of patients that differ in time of levosimendan application.

Patients and Methods: From August 2009 until December 2014 case records of 69 surgically treated coronary patients under levosimendan treatment were retrospectively reviewed. Patients were classified in groups, considering the time of administration of levosimendan. Group 1 consisted of patients in whom levosimendan was used as the first perfusor. Group 2 consisted of patients in whom levosimendan was used as a second or each subsequent perfusor. The group 3 consists of patients in whom levosimendan is administered postoperatively, in combined infusion. Each patient was analyzed for following parameters: EuroSCORE II, the time of levosimendan administration, number of days spent in cardiac ICU, gender, type of surgery.

Results: The minimum number of days spent in the cardiac ICU was registered in the group of patients in which levosimendan is applied as the first perfusor. Median of days in cardiac ICU for this group was 4.55. Significantly highest number of days spent in cardiac ICU was recorded in the group where levosimendan is administered postoperatively ($P = 0.001$). The median value for this group was 14.93 days stay in cardiac ICU. The subgroup of the group 1 consists of 6 patients in which levosimendan is used as the first and only perfusor. The mean stay in cardiac ICU for this group was 3.55 days, and the mortality was 0% .Although not statistically significant, the lowest mortality was observed in the group where levosimendan is used as first perfusor (12.12%), the Compared with other groups (16.67%). There is no statistically significant difference between groups in gender, type of operation, or the median values of a EuroSCORE.

Conclusions: Early use of levosimendan in surgical patients with an isolated diagnosis of coronary artery disease reduces the length of stay in cardiac ICU in relation to the late application. Although not statistically significant, early application of levosimendan reduces mortality.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Filip Periš

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 31. listopada 1989. godine, Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Sv Liberana 34, 21000 Split, Hrvatska

TELEFON: +385989487951

E-ADRESA: fperis0@gmail.com

OBRAZOVANJE

1996. – 2004. Osnovna škola „Mejaši“, Split

2004. – 2008. Treća gimnazija, Split

2009. → Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom

Pasivno poznavanje talijanskog jezika

Poznajem latinski jezik

Posjedujem organizacijske, administrativne i socijalne vještine