

Levosimendaani sydänanestesiassa

Jouko Jalonen ja Markku Salmenperä

Erityyppisten inotrooppien vaikutus sydämen supistumismekanismiin

Perinteiset inotroopit - sympatomimeetit ja fosfodiesteri III-estäjät - lisäävät sydänlihassolun syklisen AMP:n määrää ja sitä kautta lisäävät kalsiumin virtausta solun sisään systolen aikana. Tämä puolestaan lisää supistumisen aikana syntyvien aktiini-myosiinisiltojen määrää ja siten sydänlihaksen supistumisvoimaa. Jokaisen aktiini-myosiinisidoksen muodostaminen vaatii kuitenkin yhden moolin ATP:tä ja siten lisääntynyt supistumisvoima merkitsee myös sydänlihaksen lisääntynyttä hapenkulutusta. Sen vuoksi onkin etsitty jo 1970-luvulta lähtien vaihtoehtoisia keinoja parantaa supistumisvoimaa lisäämättä kalsiumin sisäänvirtausta ja happivaateen kasvua. Tämän tutkimuksen tuloksena on syntynyt uusi lääkeaineryhmä kalsiumherkistäjät. Yksi tämän ryhmän lääke levosimendaani on saanut hiljattain myyntiluvan Ruotsissa ja sen jälkeen tunnustamisen meneteltyllä joissakin muissakin Euroopan maissa, muun muassa Suomessa. Ensisijaiseksi käyttöaiheeksi asetettiin kroonisen sydämen vajaatoiminnan pahenemisen hoito.

Levosimendaani vaikuttaa supistumiseen troponiini C:n kautta. Troponiini C:hän on välttämätön troponiini-tropomyosiinikompleksin interaktiossa ja sydämen supistumistapahtuman käynnistyksessä (1). Kun kalsium sitoutuu troponiini C:n N-terminaaliin, molekyylin avaruusrakenne muuttuu siten, että siinä oleva hydrofobinen tasku avautuu (2). Levosimendaani sitoutuu tähän taskuun ja stabiloi troponiini C - kalsiumkompleksin. Tästä johtuva pidentynyt kalsiuminteraktio voimistaa supistumista. Silti diastolinen relaksaatiotapahtuma ei muutu. Tämä on

osoitettu sekä eristetyissä sydänlihassäikeissä (3) että potilailta ultraäänellä mitatuilla diastolisilla indekseillä (4).

Levosimendaanilla on vain vähän muita vaikutuksia supistumismekanismiin kliinisessä työssä käytetyillä annoksilla. Suurempina annoksina se kuitenkin estää myös fosfodiesteri III-entsyymiä. Itse asiassa jotkut tutkijat uskovat, että levosimendaanin interaktio troponiini C:n kanssa vaatii aluksi syklistä AMP:tä, vaikka sen vaikutus itse supistumistapahtumaan ei ole tästä riippuvainen (5). Toisaalta levosimendaani avaa ATP-riippuvaisia kaliumkanavia (K_{ATP}) sekä valtimoiden että laskimoiden sileissä lihassoluissa. Tästä johtuva vasodilaatio on osoitettu sekä ihmisen porttilaskimosta (6) että sepelvaltimoista (7) otetuissa preparaateissa. Vielä tärkeämpää on kuitenkin, että K_{ATP} -kanavia avaamalla voidaan suojata sydänlihasta iskemialta. Kersten ym. osoittivatkin, että levosimendaani vähensi LAD-sepelvaltimon sulun aiheuttaman infarktin kokoa (8) ja siten levosimendaanilla saattaa olla suojavaikutusta erilaisissa sydänlihaksen iskemiatilanteissa, kuten sydänleikkauksen yhteydessä.

Levosimendaani sydämen vajaatoiminnassa

Levosimendaani siis kehitettiin alun perin vaikean sydämen kroonisen vajaatoiminnan lääkkeeksi. Eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessa 151 iskeemisestä kardiomyopatiasta kärsivää NYHA II-III-oireista potilasta sai levosimendaania 0.05-0.60 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ (9). PCWP laski yli 25 % ja sydämen minuuttivirtaus lisääntyi yli 1 l/min 24 tunnin hoidon aikana, merkitsevästi enemmän kuin vertailulääkkeenä olleella dobutamiinilla.

Teho oli paras niillä potilailla, joiden PCWP oli korkein.

Amerikkalaisessa vastaavanlaisessa tutkimuksessa 141 NYHA III-IV-oireisilla potilailla todettiin samanlaiset edulliset muutokset (10). Toisessa levosimendaania ja dobutamiinia vertaileessa tutkimuksessa, LIDO-tutkimuksessa, oli mukana 203 potilasta, joiden vasemman kammion ejectionifraktio oli alle 30 % ja PCWP yli 15 mmHg. Vaikutusta mittaavana päätetapahtumana oli yhdistetty minuuttivirtauksen lisäys vähintään 30 % ja PCWP:n lasku vähintään 25 %. Tämä toteutui 28 %:lla levosimendaania saaneista mutta vain 15 %:lla dobutamiinia saaneista potilaista (11). Myös kaikista syistä johtuvia kuolemia oli 180 päivää lääkityksen jälkeen vähemmän levosimendaania saaneilla.

Plasebokontrolloidussa RUSLAN-tutkimuksessa oli mukana 504 infarktiin liittyvästä sydämen vajaatoiminnasta kärsivää. Levosimendaanibolus vähensi kuolleisuutta sekä 14 päivän että 180 päivän kuluttua lääkityksestä (12).

Aktiivinen metaboliitti

Amerikkalaisessa monikeskustutkimuksessa (10) levosimendaani-infuusio keskeytettiin osalla potilaista 24 tunnin kohdalla ja jatkettiin toisilla. Levosimendaanin verenkiertoaikutus säilyi kuitenkin infuusion keskeyttämisen jälkeen 48 tuntia samanlaisena kuin niillä, joilla infuusiota jatkettiin. Tämä johtui mitä todennäköisimmin levosimendaanin aktiivisesta metaboliitista (13), jonka eliminaation puoliintumisaika on pitkä, 18 tuntia. Kliinisten kokemusten mukaan levosimendaanin edullinen vaikutus voikin jatkua useita päiviä hoidon jälkeen.

Tutkimukset sydänkirurgisilla potilailla

Ensimmäinen levosimendaanitutkimus avosydänleikkauspotilailla tehtiin Helsingissä, lääkkeen kehittämiskaupungissa. Potilaat (yhteensä 24), joilla vasemman kammion funktio oli kohtalaisesti alentunut, saivat bolusannoksen (8 µg / kg tai 24 µg / kg) levosimendaania tai plaseboa sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen aikana 30 - 60 min keinoverenkierron päättymisestä (14). Suuremman annoksen saaneilla sydämen iskuilavuus oli 10 ml suurempi, mutta myös syke oli 8-10 bpm korkeampi kuin plaseboa saaneilla. Vaikutus kesti koko 60 minuutin tutkimusajan. Tutkijat mittasivat myös koronaarisinuksen virtausta lämpölaimennusmenetelmällä. Levosimendaani

ei lisännyt sydämen hapenkulutusta eikä myöskään laktaattitasapainossa todettu eroja plaseboon verrattuna. Tutkimuksen tulos tukee sitä oletusta, että levosimendaani toimii inotrooppina lisäämättä sydämen hapenkulutusta.

Yhdysvalloissa tehdyssä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (15) 18 potilaalle, joille tehtiin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai sydänläppäleikkaus, annettiin 15 min ennen keinoverenkiertoa joko levosimendaania (18 tai 36 µg / kg) tai plaseboa ja samalla aloitettiin joko levosimendaani-infuusio (0.2 tai 0.3 µg / kg / min) tai plaseboinfuusio. Infuusioita jatkettiin 6 tuntia leikkauksen jälkeen. Suurempaa levosimendaaniannosta saaneiden sydämen iskuilavuus ja minuuttivirtaus pysyivät 20-40 % korkeammalla tasolla kuin plaseboa saaneilla. Ero tasoittui kuuden tunnin jälkeen, kun plaseboryhmänkin hemodynaamiikka korjaantui samalle tasolle. Tässä tutkimuksessa levosimendaani ei lisännyt sykettä merkittävästi.

Pienessä, kontrolloimattomassa tutkimuksessa levosimendaania annettiin boluksena (24 µg / kg) sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen tai läppäleikkauksen yhteydessä (16). Sydämen minuuttivirtaus suureni ja ultraäänellä ja painemittauksin mitattavat systolista funktiota osoittavat suuret (alueellinen supistumisnopeus ja elastanssi) paranivat heti levosimendaanin annon jälkeen.

Sivuvaikutukset

Levosimendaanin valmistajan eri tutkimuksista keräämän tietokannan mukaan lääke ei aiheuttaisi hypotensiota, sen sijaan levosimendaania saaneilla (595 potilasta) oli enemmän päänsärkyä (4.2 %) ja pahoinvointia (2.7 %) kuin placeboa saaneilla (186 potilasta). Plaseboa saaneilla taas oli enemmän sydänlihaksen repeämiä (1.6 %). Kliinisen kokemuksen mukaan hypotensio voi kuitenkin rajoittaa levosimendaanin antonopeutta tai käyttöä, erityisesti anestesoituilla potilailla.

Vasta-aiheet

Valmistajan mukaan seuraavissa tilanteissa ei tule käyttää levosimendaania:

- vaikea aorttaläpän (tai aortan) ahtauma
- vaikea munuaisen tai maksan vajaatoiminta
- vaikea hypotensio (systolinen verenpaine < 85 - 90 mmHg) ja takykardia
- potilaalla ollut kääntyvien kärkien kammiotakykardia

Johtopäätökset

Levosimendaani parantaa hemodynaamiikkaa ja todennäköisesti vähentää myös kuolleisuutta, kun sitä käytetään eri syistä johtuvan sydämen vajaatoiminnan hoitona. Levosimendaanin vaikutuksista sydänkirurgiaan liittyvän sydänlihaksen stuningin hoidossa on suhteellisen vähän näyttöä, mutta tähänastisten lupaavien tulosten perusteella levosimendaania tulee tutkia lisää tässä erityislanteessa.

Kirjallisuusviitteet

1. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 Suppl 1:S10-9.
2. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E ym. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27(9):1859-66.
3. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E ym. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25(5): 794-801.
4. Sonntag S, Opitz C, Wellnhofer E ym. Effects of the calcium sensitizer levosimendan on stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2000; 20 Suppl.: 40.
5. Endoh M. Mechanism of action of Ca²⁺ sensitizers—update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15(5): 397-403.
6. Pataricza J, Hohn J, Petri A ym. 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.
7. Krasso I, Pataricza J, Kun A, Papp JG. Calcium-dependent vasorelaxant capacity of levosimendan in porcine and human epicardial coronary artery preparations. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14(6): 691-3.
8. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Wartier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90(1): 5-11.
9. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G ym. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(6): 1903-12.
10. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS ym. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102(18): 2222-7.
11. Follath F, Cleland JG, Just H ym. 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(9328): 196-202.
12. Gomes UC, Cleland JG. Heart failure update. *Eur J Heart Fail* 1999; 1(3): 301-2.
13. Takahashi R, Talukder MA, Endoh M. Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;400(1):103-12.
14. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J ym. 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(4): 660-8.
15. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW ym. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34(2): 219-28.
16. Demeyere, Herijgers P, Flameng W. Haemodynamic effects of levosimendan in patients during weaning from cardiopulmonary bypass. *Critical Care* 2002;6:141.

Jouko Jalonen

Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö, Turun yliopisto ja TYKS

Markku Salmenperä

Anestesiologia ja tehohoito / kirurgian toimiala, Helsingin yliopisto ja HYKS