

Levosimendaanin uusia käyttöindikaatioita

Expanding the Indications for the Use of Levosimendan

Clinical studies in adult patients and experiments in pigs

Heli Leppikangas

Tampereen yliopisto 27.5.2011

Vastaväittäjä professori Markku Salmenperä, Helsingin yliopisto

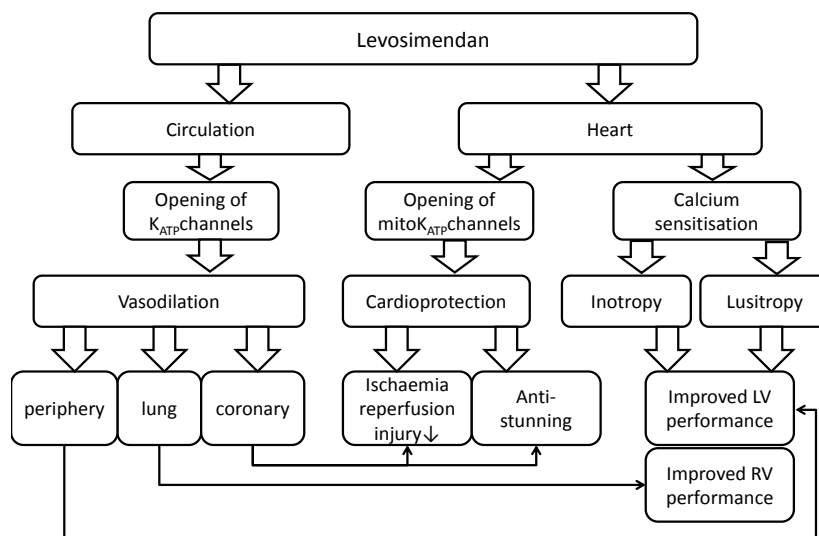
Levosimendaanin virallinen käyttöindikaatio on vaikean sydämen vajaatoiminnan paheneminen. Sen käyttö on lisääntynyt sekä teho-osastoilla että leikkaussaleissa virallisen indikaation ulkopuolelle. Tämän väitöstitkimuksen tarkoituksena oli syventää tietoa levosimendaanin käytöstä anestesiologin ja tehohoitolääkärin potilasaineistossa.

Sydämen vajaatoiminta johtaa huomattavaan sairastavuuteen ja kuolleisuuteen maailmanlaajuisesti. Länsimaissa se on yleisin sairaalahoiton syy yli 65-vuotiailla ja sen ilmaantuvuus jatkaa edelleen kasvuaan¹. Vanhusten määrä lisääntyy ja heillä laajan, muun kuin sydänkirurgian on arvioitu lisääntyvän 25 % seuraavan 10–20 vuoden aikana². Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kuolleisuus laajassa ei-sydänkirurgiassa on kaksinkertainen verrattuna potilaisiin yleensä tai sepelvaltimotautia sairastaviin potilaisiin³. Lisäksi sairaalaan takaisin joutumisen riski on huomatta-

vasti kohonnut². Yritykset vähentää näitä haittapahtumia eivät ole olleet tuloksekkaita. Näin ollen tehokkaita sydämen vajaatoiminnan hoitoja tarvitaan^{4,5}.

Sairaalahoidossa dobutamiini ja milrinoni ovat tavallisimmin käytettyjä suonensisäisesti annosteltavia lääkkeitä sydämen vajaatoimintaan. Näiden cAMP:n kautta vaikuttavien lääkkeiden perusvaikutusmekanismi eli solun sisäisen kalsiumvirran lisääntyminen saattaa altistaa rytmihäiriöille ja lisää sydämen energiankulutusta^{6–8}.

Levosimendaani on viimeisin kliiniseen käyttöön tullut, Suomessa kehitetty kalsiumherkistäjä, joka lisää sydämen supistusvireyttä lisäämättä solun sisäisen kalsiumin määrää tai sydämen energiakulutusta⁹. Levosimendaanilla on lisäksi laskimoita ja valtimoita sekä sepelvaltimoita laajentava vaikutus¹⁰. Levosimendaanin tärkeimmät vaikutusmekanismit on esitelty kuvassa 1. Suomessa levosimendaanilla on tällä hetkellä myyntilupa



Kuva 1. Levosimendaanin vaikutusmekanismit. Kuva muokattu Pinton alkuperäisartikkelista¹¹.

äkillisesti pahentuneen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Levosimendaanin vaikutusmekanismien perusteella voi olettaa, että sen käyttöä muissakin sydämen pumppausvajausta aiheuttavissa tautitiloissa kannattaa tutkia.

Väitöskirjatutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, olisiko levosimendaanista hyötyä seuraavissa tilanteissa: I) potilailla, joilta leikataan vatsa-aortan aneurysma tai II) korjataan aorttaläppä sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen yhteydessä ja eläinkoetutkimuksissa, jossa aiheutetaan sioille III) vaikea kalsiumestäjä- tai IV) beetasalpaajamyrkytys.

Aineisto ja menetelmät

Osatyössä I 20 vatsa-aortan aneurysman vuoksi leikattavaa potilasta sai leikkauksen aikana joko lumelääkettä tai levosimendaania. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, että parantaisiko levosimendaani splanknikusalueen verenvirtausta tai kudosten perufuusiota.

Osatyössä II 24 sydänleikkauspotilasta satun-

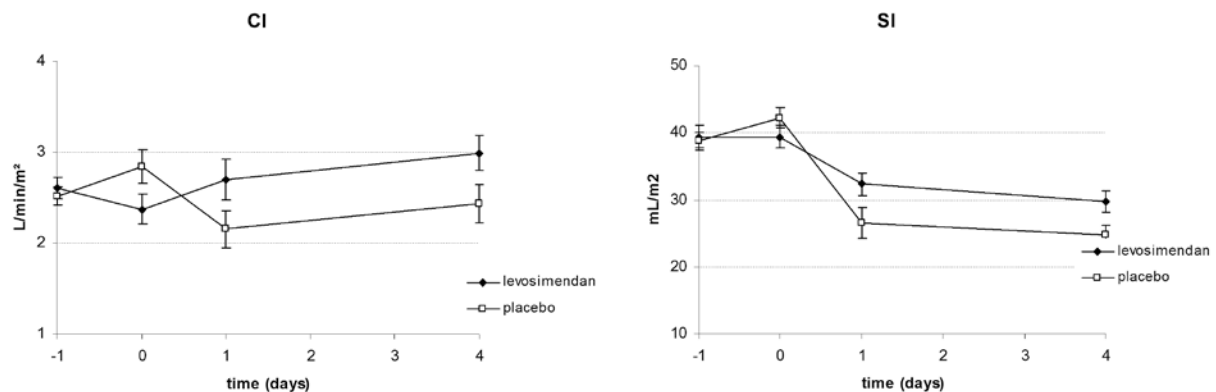
naistettiin saamaan joko levosimendaania tai lumelääkettä leikkausta edeltävänä päivänä. Tutkimuksessa keskityttiin hemodynaamisiin parametreihin. Lisäksi mitattiin levosimendaanin metaboliittien OR-1896 ja OR-1855 muodostumista.

Osatyössä III 12 sikaa saivat yliannoksen verapamiilia ja ne hoidettiin joko levosimendaanilla tai lumelääkkeellä. Tutkimuksessa seurattiin sikojen hemodynamiikkaa ja kuolleisuutta.

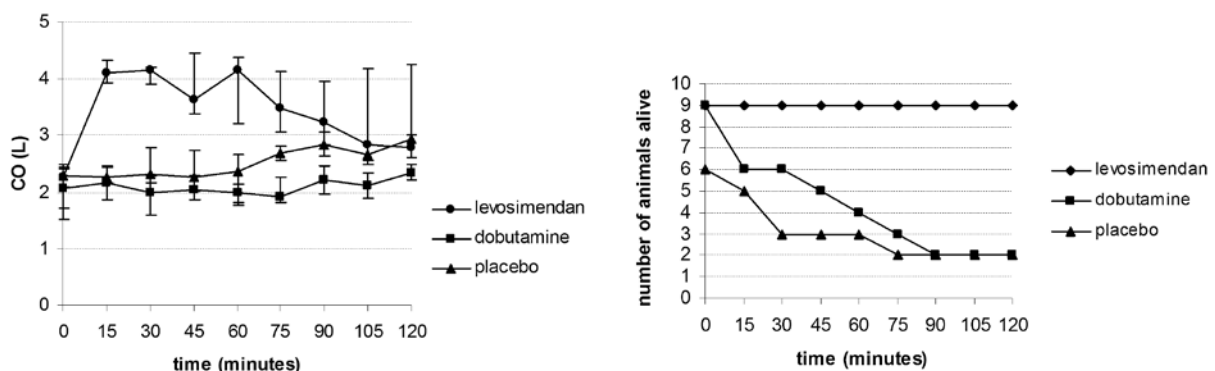
Osatyössä IV vakava propranololiyliannos aiheutettiin 24 sialle. Siat hoidettiin joko levosimendaanilla, dobutamiinilla tai lumelääkkeellä. Tutkimuksessa seurattiin sikojen hemodynamiikkaa ja kuolleisuutta.

Tulokset

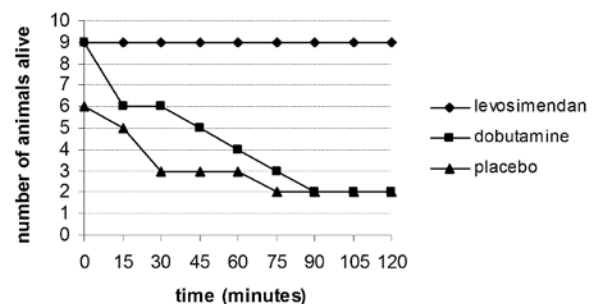
Osatyö I. Mahalaukun limakalvon ja arteriaveren hiilidioksidigradiensti oli automaattisella kaasutonometrillä mitattuna alhaisempi levosimendaanilla hoidetuilla potilailla lumelääkeryhmään verrattuna. Koko suoliston alueen veren virtauksessa ei



Kuva 2. a) Sydämen minuuttivirtausindeksi (CI) ja b) iskutilavuusindeksi (SI) leikkausta edeltävänä päivänä (-1), leikkauksen aamuna (0), ja ensimmäisenä (1) ja neljäntenä (4) postoperatiivisena aamuna koko kehon impedanssikardiografialla mitattuna. Tulokset on ilmoitettu keskiarvoina ja luottamusväleinä. * $P < 0,05$ ryhmien välillä.



Kuva 3. Sydämen minuuttivirtauksen (CO) muutos propranololin aiheuttamassa myrkytyksessä sioilla levosimendaani, dobutamiini ja plasebo ryhmissä (mediaani ja kvartiilit; * $P < 0,05$ levosimendaani vs. plasebo- ja dobutamiiniryhmät; # $P < 0,05$ levosimendaani vs dobutamiiniryhmät).



Kuva 4. Sikojen kuolleisuus aikajaksolla lääke 0 (kun propranololi myrkytys oli laskenut sydämen minuuttivirtausta 40 % ja tutkimuslääkkeet aloitettu) ja lääke 120 (seuranta-aajan päättyminen) levosimendaani, dobutamiini ja plasebo ryhmissä.

pystytty eroa ryhmien välillä, kun mittaus suoritettiin indosyaaniivihreän eliminaatioon perustavalla menetelmällä.

Osatyö II. Sydämen minuuttivirtaus- ja iskutilavuusindeksit olivat korkeammat levosimendaania saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna neljän leikkauksen jälkeisen vuorokauden ajan koko kehon impedanssikardiografialla mitattuna (kuva 2). Levosimendaanin metaboliittien OR-1896 ja OR-1855 pitoisuudet olivat suurempia kuin aikaisemmassa sydänkirurgisessa tutkimuksessa, jossa levosimendaani annettiin leikkauksen aikana¹².

Osatyö III. Kuolleisuus oli levosimendaaniryhmässä lumelääkeryhmää pienempi, mutta pumpaustuloksissa ei todettu ryhmien välistä eroa.

Osatyö IV. Sekä pumppausfunktio (kuva 3) että selviytyminen (kuva 4) olivat levosimendaaniryhmässä parempia kuin dobutamiini- ja lumelääkeryhmissä.

Johtopäätökset

Väitöskirjatyön päätelminä voidaan todeta, että levosimendaanilla voi olla positiivisia vaikutuksia mahalaukun seinämän verenkiertoon. Koko suoliston alueen verenkiertoa parantavaa vaikutusta ei havaittu. Vuorokautta ennen sydänleikkausta annosteltu levosimendaani parantaa sydämen pump-

paustoimintaa neljän leikkauksen jälkeisen päivän ajan. Levosimendaanin metaboliittien muodostuminen voi olla parempaa, kun levosimendaanin annostellaan preoperatiivisesti eikä perioperatiivisesti. Lisäksi havaittiin, että levosimendaani saattaa parantaa selviytymistä kokeellisessa kalsiumsalpaajamyrkytyksessä. Beetasalpaajamyrkytyksessä levosimendaani näytti parantavan sekä sydämen pumppausvoimaa että selviytymistä, ja se voi olla uusi vaihtoehto vaikeiden myrkytysten hoidossa. □

Väitöskirja ja osatyöt

Leppikangas Heli. Expanding the indications of the use of levosimendan. Clinical studies in adult patients and experiments in pigs. Tampereen yliopisto 2011. <http://acta.uta.fi/pdf/978-951-44-8425-4.pdf>

- I Leppikangas H, Tenhunen JJ, Lindgren L, Salenius JP, Ruokonen E. Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal-arterial pCO₂ gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:785–92.
- II Leppikangas H, Jarvelä K, Sisto T, Maaranen P, Virtanen M, Lehto P, Karlsson S, Kööbi T, Lindgren L. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2011; 106: 298–304.
- III Kurola J, Leppikangas H, Magga J, Lindgren L, Kiviniemi V, Rutanen J, Ruokonen E. Effect of levosimendan in experimental verapamil-induced myocardial depression. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18: 12.
- IV Leppikangas H, Ruokonen E, Rutanen J, Kiviniemi V, Lindgren L, Kurola J. Levosimendan as a rescue drug in experimental propranolol-induced myocardial depression: A randomized study. *Ann Emerg Med* 2009;54: 811–817.e1–3.



Jarkko Harju

Vastaväittäjä professori Markku Salmenperä, kustos Leena Lindgren ja väittelijä helpottuneissa tunnelmissa heti väitöksen jälkeen.

Viitteet

1. Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008; 155: 200–7.
2. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, ym. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 559–67.
3. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, ym. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1446–53.
4. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, ym. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–47.
5. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, ym. and Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5–14.
6. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, ym. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the flolan international randomized survival trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78–86.
7. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, ym. and Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541–7.
8. Lehtonen L and Pöder P. The utility of levosimendan in the treatment of heart failure. *Ann Med* 2007; 39: 2–17.
9. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Linden IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794–801.
10. Yildiz O. Vasodilating mechanisms of levosimendan: Involvement of K⁺ channels. *J Pharmacol Sci* 2007; 104: 1–5.
11. Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C, Westphal M. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 168–77.
12. Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, ym. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 448–54.

Heli Leppikangas

LT, erikoislääkäri

TAYS, Leikkaus- ja anesthesiatoiminta

heli.leppikangas[a]pshp.fi

Miniperfuusiotekniikka – kliininen ja kokeellinen vertailu perinteiseen sydänkeuhkokoneeseen

Minimized cardiopulmonary bypass in extracorporeal circulation.
A clinical and experimental comparison with conventional techniques

Riikka Rimpiläinen

Oulun yliopisto 27.5.2011

Vastaväittäjä dosentti Raili Suojaranta-Ylinen, Helsingin yliopisto

Miniperfuusiotekniikka on sydänkeuhkokoneen sovellus, jossa veren kontaktia vieraiden pintojen kanssa on pienennetty. Sen tavoitteena on vähentää veren laimenemistä ja lievittää elimistön reaktiota vieraita pintamateriaaleja kohtaan.

Nykyiselle sydänkirurgialle on tyypillistä pienevät komplikaatoriskit, mutta toisaalta yhä korkeamman riskin potilaat ja vaativimmat leikkaukset¹. Kehitysasteistaan huolimatta sydänkeuhkokoneen käyttöön liittyy edelleen haittoja, joiden ymmärtäminen ja ehkäiseminen korostuu yhä haasteellisemmän potilasmateriaalin hoidossa.

Kehonulkoinen verenkierto aiheuttaa elimistössä hemodiluution, yleistyneen tulehdusvasteen² ja hyytymisjärjestelmän aktivoitumisen³ sekä mikroembolisaatiota. Ilmiöt ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä, mutta voivat johtaa elintoimintahäiriöihin ja pitkittyneeseen toipumiseen sydänleikkauksen jälkeen. Sekä leikkauksen aikaiseen matalaan hematokriittiin⁴ että sen korjaamiseksi annosteltuihin verituotteisiin⁵ liittyy lisääntynyttä postoperatiivista sairastavuutta ja kuolleisuutta. Aivoverenkierron mikroembolisaatiota on pidetty yhtenä osatekijänä sydänleikkauksen jälkeen ilmeneviin neurokognitiivisiin häiriöihin⁶. Sydänleikkauk-