

Терапевтичен ефект на Simdax при остра и обострена сърдечна недостатъчност със систолна левокамерна дисфункция

Д-р Боряна Чомпалова, д-р Емилия Караславова
МБАЛ, Пловдив

Направена е оценка на терапевтичния ефект на Simdax при остра и обострена сърдечна недостатъчност със систолна левокамерна дисфункция. Проследени са 13 пациенти с дилатативна исхемична и неисхемична генеза. Приложена е 24-часова инфузия с levosimendan. Проследени са ехокардиографските показатели за помпената левокамерна функция. Отчетени са значимо положителни хемодинамични ефекти, както и динамиката в левокамерните размери, обеми и изтласкана фракция.

Ключови думи: Simdax, сърдечна недостатъчност, систолна левокамерна дисфункция

Болничните регистри показват, че около 5% от хоспитализациите принадлежат на пациенти със сърдечна недостатъчност (СН) - остра или декомпенсирана хронична СН. В етиологичен аспект 70% от пациентите със СН са с коронарна болест. Прогнозата на пациентите с това заболяване е лоша, тъй като често причината за появата му е трудно лечима или е нелечима. Смъртността при пациенти с декомпенсирана хронична СН на 60 ден е 9.6%. В рамките на 4 години умират около 50% от болелите с диагноза СН, а от пациентите с ФК – IV по NYHA до първата година от поставянето на диагнозата почиват над половината от тях.^{3, 4}

Лечението на СН е продължителен процес, често с прием на голям брой медикаменти, които не винаги е последван от желан терапевтичен ефект. Това кара пациентите да престанат да вземат предписаните лекарства за СН, което, наред с презвиваните от конвенционалната терапия странични ефекти, води до рязко увеличаване на леталния изход от заболяването.²

Фармакотерапията на острата сърдечна недостатъчност със систолна левокамерна дисфункция включва приложение на позитивни инотропни средства при пациенти с умерена или тежка СН и хипотензия: Dobutamin, Dopamin, Milrinon, Enoximone, Levosimendan, Norepinephrine и Epinephrine (*Препоръки на ESC - Фармакотерапия на Остра СН със систолна дисфункция*). Левокамерната дисфункция се развива чрез ремоделиране, което резултира в дилатация на камерата с понижаване на изтласнатата фракция, водещо до аритмии, прогресивна помпена недостатъчност и преждевременна смърт. Налице е и пулмонална венозна и артериална хипертония, белодробен оток/застой, периферна вазоконстрикция с регулирана тъканна перфузия.

Медикаментозното лечение на острата и хронично изострената СН в резултат на контрактилната миокардна дисфункция с калциев сензитатор (Simdax) е показало позитивни ефекти, различни от тези на използваните досега медикаменти от клас бета-агонисти, фосфодиестеразни инхибитори: не повишава интрацелуларния Са, не причинява камерни тахикардии и внезапна сърдечна смърт, не повишава енергийната консумация, има вазодилатативен ефект, който подобрява тъканната и органна перфузия и др.

Levosimendan (Simdax) е нов клас калциеви сензитатори, проучван от 2000 г., като основното му приложение е за лечение на остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност и в сравнението с другите кардиоинотропни средства повишава миокардния контрактилитет и показателите на хемодинамиката, като не предизвиква покачване на кислородните нужди и не влияе на камерната релаксация (медикаментът се прилага в България от м. септември 2004 г.).^{5, 11} Използва се като допълнителна терапия, когато конвенционалните средства (диуретици, дигиталис, АСЕ-инхибитори) не постигат желан ефект и е необходимо повишаване на миокардния контрактилитет. Той индуцира периферна и съдова вазодилатация с потенциален протившоков и антиисхемичен ефект.⁷ Значимо подобрява наблюдаваната симптоматика: диспнея, умора, повишава диурезата и води до намаляване на задържането на течности.¹²

Симдакс е добре поносим препарат с по-малко странични действия в сравнение с използваните досега бета-агонисти (Dobutamin) и фосфодиестеразни инхибитори (Milrinone) и е надежден заместител на Dobutamine при лечение на остри декомпенсирани сърдечни заболявания.^{1, 11, 14} Новият препарат намалява болките в гърдите, миокардната исхемия и ритъмните нарушения, но има и странични действия като главоболие и хипотония.^{5, 6, 11}

Gonh Dermellis и Maria Paneritou и други автори доказват, че Levosimendan подобрява и систолната, и диастолната функция на увредената лява камера, в резултат на което ударният обем на лявата камера нараства, потвърдено и от проучването на Janssen PM и съавт.

Лечението с Levosimendan повишава ударния обем и сърдечния индекс, като понижава налягането в двете части на сърцето и артериалното налягане. Levosimendan, като калциев сензитатор, провокира

усилване на калциевата чувствителност, което може да има отрицателен ефект върху пълненето на лявата камера, като резултат от нарушена лявокамерна диастолна функция, което пък от своя страна води до систолна дисфункция.⁹ Поради тази причина е наложително изследването на ефекта на Levosimendan върху пълненето на лявата камера при пациенти с остри сърдечни заболявания.

Цел

Целта на настоящото проучване е да се установи влиянието на Simdax върху показателите на левокамерната функция - проследяване на левокамерни размери, обеми, фракцията на изтласкване и степента на пулмонална хипертония при пациенти с остра и/или обострена сърдечна недостатъчност.

Материал и методи

Изследването е проспективно, като обхваща периода от декември 2004 г. до август 2007 г. Изследвани са 13 пациенти (10 мъже и 3 жени) с остра сърдечна недостатъчност (сistolна левокамерна (ЛК) дисфункция). При изследваните конвенционалната терапевтична схема (нитрати, диуретици, дигиталис, АСЕ-инхибитори, бета-блокери, ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ), кислород), прилагана при тежка СН, не даде необходимия терапевтичен ефект по отношение на функционалния клас (ФК) по NYHA и застойните прояви на лекуваните пациенти в отделението.

Основният процент от изследваните 76,9±11,69% (10 пациенти) са с диагноза исхемична кардиомиопатия, а останалите 23,1±11,69% (3 пациенти) с неусхемична генеза - идеопатична дилатативна кардиомиопатия (КМП) и пуерперална КМП. Възрастовият диапазон на пациентите е от 24 до 78 г., като средната им възраст е 51,38±4,23 г.

Levosimendan се прилага еднократно в 24-часова инфузия в два етапа 10 min инфузия 12-24 µg/kg, последвана от поддържаща 24-часова инфузия 0.1 µg/kg/min до изтичане на 24 час.

Преди приложението на Levosimendan и при последващите измервания са проследени промените на базовите показатели на лявата камера: теледиастолен размер (ТДР), телесистолен размер (ТСР), фракция на изтласкване (ФИ), теледиастолен обем (ТДО), телесистолен обем (ТСО) и систолно налягане в а. пулмоналис, характеризиращи систолната (ЛК) функция.

Първото ехокардиографско контролно измерване на анализирани показатели е непосредствено след 24-часовата инфузия със Симдакс, а втората контрола е средно 3,5 (2-9) месеца след приложението на препарата, като са спазени критериите за индикации/контраиндикации, проследяване на креатинин, електролити, мониториране на хемодинамичните показатели.

Данните са обработени с програмен продукт SPSS v.13 и Excel. Използвани са алтернативен анализ за описание на контингента, непараметричните тестове на Wilcoxon и Friedman, графичен анализ - за онагледяване на процесите и явленията.

Резултати и обсъждане

При съпоставката на изходните данни за големината на лявата камера, хемодинамичните показатели, фракциите на изтласкване и налягането в а. pulmonalis с резултатите от контролните измервания след 24-инфузия се откриват характерни сигнификантни разли-

Променливи	Бр.	± S	Sx	Z	P
ТДР изход	13	64,25±1,85 mm	6,68		
ТДР I - контрола	13	61,23± 2,09 mm	7,55	2,19	<0,05
ТСР изход	13	54,85±1,73 mm	6,24		
ТСР I - контрола	13	49,54± 2,53 mm	9,10	2,40	<0,01
ФИ изход	13	31,31±2,80%	8,22		
ФИ I - контрола	13	36,54± 3,06 %	11,04	1,39	>0,05

Табл. 1. Съпоставка на изследваните базови променливи при първата контрола

чия (табл.1). Наблюдава се отчетлива динамика на намалението на ТДР и ТСР, което намери статистически валиден израз (P<0,05).

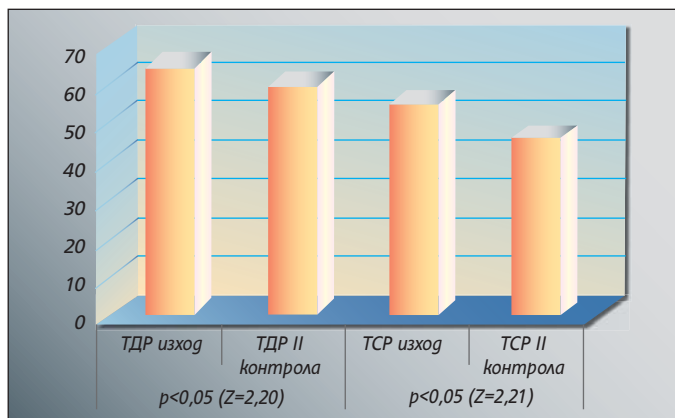
Основният критерий за ЛК систолна дисфункция, даващ количествена оценка на тежестта ѝ, е редуцирането на изтласканата фракция. Ехокардиографски определената фракция на изтласкване при първата контрола изчислена по метода на Тејхолц видимо нараства, но статистически този ефект в настоящото проучване не се потвърди - P>0,05 (табл. 1). Изходните параметри при всички пациенти с дилатативно левокамерно (ЛК) ремоделиране се съпоставят с различно степенна митрална регургитация от II до IV степен, която би обусловила наценена стойност на фракцията на изтласкване при изходното и измерване. Според проучването на Demellis 2005 г. фракцията на изтласкване значимо нараства след приложението на калциев сензитатор.⁹

На шест от изследваните е направена и втора контрола на ТДР средно след 3 месеца на (ТДР II контрола = 59,83±1,92mm), при която отново се констатира статистически изразима разлика с изходните данни на ТДР (P<0,05) (фиг. 1). Повторното измерване на ТСР отчете подобна разлика с първоначалните данни (ТСР II контрола 45,83±2,36 mm) (P<0,05). Отчетеното значимо намаление на ТСР и ТДР след приложението на Симдакс визира реална възможност за намаление на ЛК „ремоделиране“.

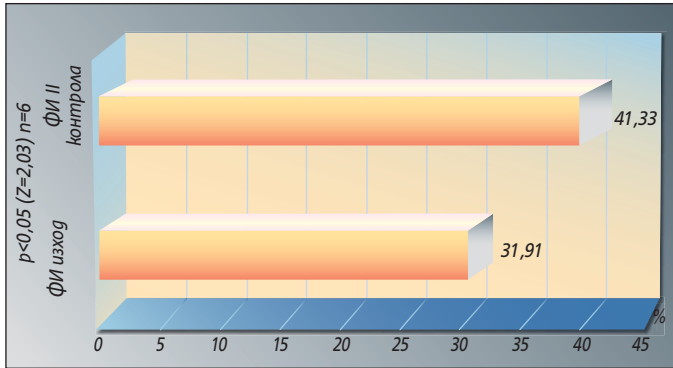
При сравнение на втората контрола на ФИ (41,33±4,12%) с данните при постъпването на пациентите се отчете видимото ѝ повишение, като намереното различие се потвърди статистически (P<0,05) (фиг. 2).

Констатираните положителни промени при ФИ са реален израз на хемодинамични подобрения на ЛК систолна функция.

Наблюдава се сигнификантно намаление и на теле-



Фиг. 1. Промени в левокамерните размери при втората контрола



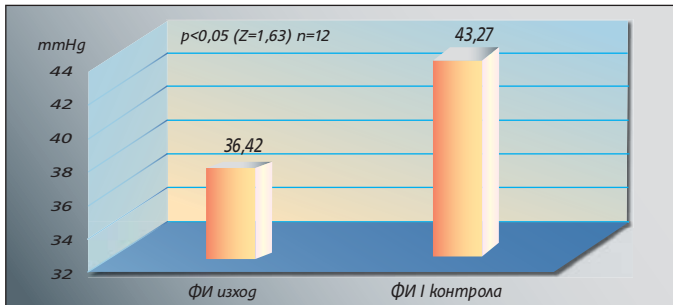
Фиг. 2. Промени във фракцията на изтласкване (метод на Тейхолиц) при втората контрола

диастолния и на телесистолния обем, чието патологично увеличение е резултат на левокамерната ремоделация ($P<0,05$) (фиг. 3). Установените сигнификантни промени в левокамерните обеми са основната терапевтична цел на ефективното овладяване на хемодинамичните нарушения при систолната (ЛК) сърдечна недостатъчност след приложението на Симдакс.

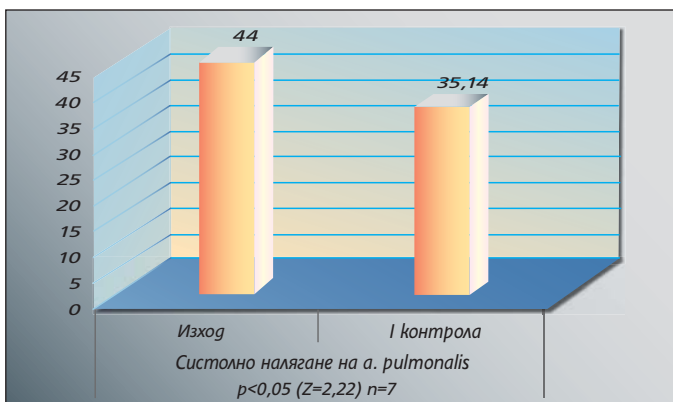
Използван бе методът на Симпсон за отчитане на динамиката във ФИ при третираните пациенти със Симдакс. Въпреки наблюдаваното увеличение на ФИ, то не се позитивира статистически ($P>0,05$) (фиг. 4). Вероятно малкият брой на изследваните лица в проучването възпрепятства интерпретирането на реалните статистически зависимости.

На седем от пациентите е измерено систолното налягане на а. pulmonalis след 24 ч. инфузия с левосимендан, като се доказва статистически значимото му намаляване ($P<0,05$) (фиг. 5). Констатираното понижение на налягането на а. Pulmonalis доказва и ефективна корекция на пулмоналната хипертония.

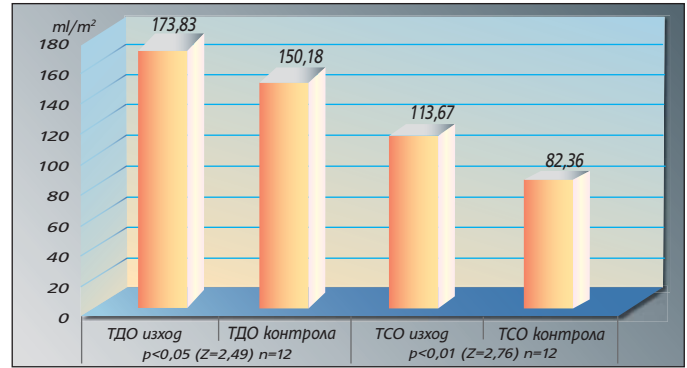
Ефектът на конвенционалните медикаменти за



Фиг. 4. Промени във фракцията на изтласкване (метод на Симпсон) при изходно ниво и контрола



Фиг. 5. Динамика на налягането в а. pulmonalis след приложение на Simdax



Фиг. 3. Съпоставка на ТДО и ТСО на изходно и контролно ниво

лечение на СН често се постига само по време на инфузията и се прекратява с края ѝ. Известните странични ефекти (хипотония, ритъмни нарушения и др.) на стандартната терапевтична схема, прилагана при СН, не се проявиха в хода на приложението на Симдакс.

Акцентът на получените данни от проучването е, че наблюдаваните промени в сравняваните показатели се запазват продължително време (>3 месеца) на фона на стандартната терапия на СН със систолна левокамерна дисфункция.

Изводи

1. Лечението с Levosimendan предизвиква съществено подобрение на хемодинамиката при левокамерна систолна дисфункция.
 2. Значимо намаляват настъпилите ремоделационни изменения на лявата камера.
 3. Установи се реално понижение на пулмоналната хипертония.
 4. Положително се повлия левокамерната систолна функция.
 5. Добрите терапевтични резултати, постигнати със Simdax, са с дълготраен ефект, което го прави предпочитан медикамент на фона на конвенционалната терапия на СН.
- Levosimendan е надежден избор на лечение при остра ЛК дисфункция.

Книгопис

1. Ангелов А, Йотов Й, Позелев Г и съавт. Simdax при рефрактерна сърдечна недостатъчност (първоначален опит). Национален конгрес по кардиология. София; 27-29 Октомври 2006:27.
2. Стойкова А. Грижа за пациентите със сърдечна недостатъчност в извън болнични условия. МЕДИНФО 2006; 12:61-64.
3. Стойкова А. Грижа за пациентите със сърдечна недостатъчност в извън болнични условия. МЕДИНФО 2006; 11:52-55.
4. Cleland J, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22:43:623-626.
5. Follat F, Cleland Lg, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2002; 360:196-202.
6. Grace LE, James TF. Levosimendan: A Novel Inotropic Agent for Treatment of Acute, Decompensated Heart Failure. *The Annals of Pharmacotherapy*. Vol. 39, No. 11, pp. 1888-1896
7. Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T and all. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H914-H922, 2005
8. Janssen PM, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol*. 2000 Sep 15;404(1-2):191-9

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.