

Maciej Zagórski

**„Ocena zastosowania  
Lewozymendanu u chorych ze  
znacznie upośledzoną funkcją  
mięśnia sercowego, poddanych  
operacji pomostowania aortalno -  
wieńcowego (CABG) w krążeniu  
pozaustrojowym.”**

Rozprawa naukowa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Dr hab. n. med. Prof. UM w Łodzi Mirosław Wilczyński

Łódź 2022

*Szczególnie pragnę podziękować:*

Panu Dr hab. nauk med. Mirosławowi WILCZYŃSKIEMU  
Prof. UM w Łodzi

Promotorowi mojej pracy

Panu Profesorowi dr hab. nauk med. Michałowi KREJCY

Panu Profesorowi dr hab. nauk med. Dariuszowi SZURLEJOWI

Udzielili mi olbrzymiej pomocy, wspierali i wnieśli duży wkład do powstania niniejszej pracy.

Pani Dyrektor CSK UM w Łodzi Dr nauk med. Monice DOMARECKIEJ za stworzenie warunków do prowadzenia działalności naukowej.

**Autor**

Mojej najukochańszej żonie  
Joannie  
oraz synom Krzysiowi i Bartkowi  
za wyrozumiałość

# SPIS TREŚCI

	Spis skrótów użytych w pracy .....	5
<b>1.</b>	<b>WSTĘP.....</b>	<b>8</b>
1.1	Choroba niedokrwienna serca... ..	13
1.2	Niedomykalność zastawki mitralnej.....	16
1.3	Niewydolność serca.....	17
1.4	Ocena żywotności mięśnia sercowego w praktyce klinicznej ...	21
1.5	Definicja zespołu małego rzutu serca... ..	24
1.6	Leki poprawiające kurczliwość mięśnia sercowego stosowane w okresie okołoperacyjnym w kardiochirurgii u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory serca.....	26
1.7	Budowa chemiczna i mechanizm działania Lewozymendanu .	31
<b>2.</b>	<b>CELE PRACY .....</b>	<b>38</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAŁ I METODY.....</b>	<b>39</b>
3.1	Materiał.....	39
3.2	Metodyka.....	39
<b>4.</b>	<b>WYNIKI BADAŃ.....</b>	<b>47</b>
<b>5.</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>110</b>
<b>6.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>127</b>
<b>7.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>128</b>
<b>8.</b>	<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>140</b>
	8.1 W języku polskim.....	140
	8.2 W języku angielskim .....	149
<b>9.</b>	<b>ANEKS</b>	
	9.1 Zgoda Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań .....	157

## **Spis skrótów użytych w pracy**

CAD – coronary artery disease (choroba wieńcowa)

ChNS – choroba niedokrwienna serca

HF – Heart failure (niewydolność serca)

CABG – coronary artery bypass graft (pomostowanie aortalno – wieńcowe)

IM – insufficiency mitral valve (niedomykalność zastawki mitralnej)

MVPI – Mitral valve plasty (plastyka zastawki mitralnej)

CPB – cardio – pulmonary bypass (krążenie pozaustrojowe)

EF – ejection fraction (frakcja wyrzutowa)

HA – Hypertension arterialis (nadciśnienie tętnicze)

HR – heart rate (tętno)

MAP – medium arterial pressure (średnie ciśnienie tętnicze)

MPAP – medium pulmonary artery pressure (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej)

PCWP – precapillary wedge pressure (ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych)

CVP – central venous pressure (ośrodkowe ciśnienie żyłne)

SVRI – systemic vascular resistance index (indeks systemowego oporu naczyniowego)

SVI – stroke volume index (indeks objętości wyrzutowej)

CI – cardiac index (indeks pojemności minutowej)

LVSWI – left ventricular stroke work index (indeks pracy wyrzutowej lewej komory)

LAD – left anterior descendent artery (lewa tętnica wieńcowa)

RCA – right coronary artery (prawa tętnica wieńcowa)

LCx – left circumflex (tętnica okalająca)

LMS – left main stenosis (zweżenie pnia lewej tętnicy wieńcowej)

LCOS – low cardiac output syndrome (zespół małego rzutu serca)

CS – cardiogenic shock (wstrząs kardiogeny)

IABP – intra aortic balloon pump (kontrapulsacja wewnątrzaoortalna)

CRRT – continuous renal replacement therapy (ciągła terapia nerkozastępcza)

RRT - renal replacement therapy (terapia nerkozastępcza)

VF – Ventricular Fibrillation (migotanie komór)

AF – Atrial Fibrillation (migotanie przedsionków)

ECMO – extracorporeal membrane oxygenation (pozaustrojowe natlenianie przezbłonowe)

LVAD – left ventricular assist device (urządzenie wspomagające lewą komorę)

RVAD - right ventricular assist device (urządzenie wspomagające prawą komorę)

LBA – beta blokery

AMI – acute myocardial infarction (ostry zawał serca)

CCS – Canadian Cardiovascular Society (kanadyjskie towarzystwo kardiologiczne)

NYHA – New York Heart Association (nowojorskie stowarzyszenie kardiologów)

LV – left ventricle (lewa komora)

LA – left atrial (lewy przedsionek)

HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction (niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory)

HFpEF - heart failure with preserved ejection fraction (niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory)

HFmrEF - heart failure with midrange ejection fraction (niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory)

ESC – European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologów)

PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologów

PCI – Percutaneous Intervention (Interwencja przezskórna)

CRT – cardiac resynchronization therapy (terapia resynchronizująca)

CRTD – cardiac resynchronization therapy with defibrillator (terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji)

CMR – Cardiac Magnetic Resonance (rezonans magnetyczny serca)

MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular event (duże zdarzenia sercowe i mózgowo - naczyniowe)

preload - obciążenie wstępne

afterload – obciążenie następcze

CCT - cross clamp time - Czas zakleszczenia aorty

DA – dopamina

Lev - levonor

Adr – adrenalina

DTX – dobutamina

RBC – red blood cell (krwinki czerwone)

Hb – Hemoglobin (hemoglobina)

Hct – Hematocrite (hematokryt)

PLT – Platelet (płytki krwi)

WBC – white blood cell (leukocyty)

TnI – Troponin (troponina I)

CK-MB – creatine kinase heart fraction (frakcja sercowa kinazy kreatynowej)

Nt-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B)

AspAT – aspartate aminotransferase (aminotransferaza asparaginianowa)

AlAT – alanine aminotransferase (aminotransferaza alaninowa)

GFR – glomerular filtration rate (wskaźnik filtracji kłębuszkowej)

Kreatynina – creatinine

Mocznik - urea

is – istotne statystycznie

ns – nieistotne statystycznie

ss – statistically significant

si – statistically insignificant

## 1. WSTĘP

Operacje na sercu od niepamiętnych czasów fascynowały lekarzy w tym chirurgów. Rozwój kardiologii hamowały dwa problemy: brak urządzenia, które zastąpiłoby serce i płuca w czasie operacji oraz opóźnienie krzepnięcia krwi po wynaczynieniu.

Przełom nastąpił w XIX w., kiedy to Bunge przeprowadził pierwszą izolowaną perfuzję narządową w 1876 r. [1]. Pompa była systematycznie doskonalona do lat czterdziestych XX w. W 1934 roku zespół pod kierownictwem Michael'a De Bekey z Uniwersytetu Stanford zbudował rolkową pompę perystaltyczną [1]. 14 lat później w 1948 roku, Viking Björk i Clarence Craford, skonstruowali oksygenator dyskowy [1].

W 1953 roku Gibbon [1] wprowadził do praktyki klinicznej krążenie pozaustrojowe, co zapoczątkowało prawdziwy rozwój kardiologii.

Karl Kammermeyer w 1957 r. odkrył ciekawe właściwości gumy silikonowej, która w kontakcie z krwią nie powodowała istotnej hemolizy erytrocytów [1]. W 1963 r. Theodor Kolbov opracował oksygenator membranowy, wykorzystywany z pewnymi modyfikacjami, do dziś w kardiologii w aparacie do krążenia pozaustrojowego [1]. Kolejny przełom to wykorzystanie heparyny (odkrytej w 1915 roku przez McClean'a), której podanie przed podłączeniem chorego do sztucznego płuco-serca hamowało proces krzepnięcia [1,2,3,4,5]. Następnie udowodniono, że siarczan protaminy odwraca działanie heparyny [2,3,4,5]. Pierwszy zabieg kardiologiczny (zamknięcie ubytku przegrody międzyprzedsionkowej u osiemnastoletniej pacjentki) w krążeniu



pozaustrojowym zakończony sukcesem przeprowadził John Gibbon w maju 1953 roku [1].

Początki operacyjnego leczenia choroby niedokrwiennej serca sięgają lat 60-tych XX wieku, kiedy to Sabiston (1962) i Garret (1964) po raz pierwszy w warunkach klinicznych użyli żyły odpiszczelowej jako pomostu wieńcowego. W tym samym czasie (1964) Kolesow jako pierwszy chirurg na świecie, wykorzystał tętnicę piersiową wewnętrzną jako pomost (graft) wieńcowy. Zabiegi te były prowadzone na bijącym sercu. Dopiero w 1967 roku w Cleveland Clinic, Rene Favaloro jako pierwszy rozpoczął operacje rewaskularyzacji wieńcowej (CABG) z użyciem krążenia pozustrojowego. [6,7].

W Polsce pierwszą udaną operację pomostowania tętnic wieńcowych (z użyciem żyły odpiszczelowej chorego) przeprowadził prof. Jan Moll w Łodzi w 1970 roku, natomiast tętnicy piersiowej wewnętrznej, jako pomostu, pierwszy użył prof. Ryszard Jaszewski (1984), uczeń Jana Molla, również w Łodzi.[6,7]

Operację pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) można wykonywać z zastosowaniem techniki (on-pump CABG) lub bez zastosowania krążenia pozustrojowego (off-pump CABG-OPCAB). W ostatnich dwóch dekadach (XXI wieku) dzięki rozwojowi techniki chirurgicznej, użyciu specjalnych stabilizatorów mechanicznych serca, operacje OPCAB można przeprowadzać z dużo większym bezpieczeństwem przebiegu samego zabiegu, pełną rewaskularyzacją wieńcową i znacznie lepszym komfortem pracy dla kardiochirurga operującego.[6,7]

W grupie pacjentów kwalifikowanych do chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej, znajdują się również chorzy ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową serca, którzy często prezentują objawy przewlekłej niewydolności serca (CHF).[6,9]

To grupa o znacznie podwyższonym ryzyku leczenia operacyjnego, ze względu na niską frakcję wyrzutową lewej komory, czasami z rozstrzenią lewej komory i nierzadko z niedomykalnością czynnościową zastawki mitralnej, która wymaga naprawy (plastyki) chirurgicznej.[6,9].

To właśnie ta grupa pacjentów była w moim kręgu zainteresowania, czego odzwierciedleniem jest to randomizowane badanie kliniczne, którego się podjąłem.

Chorzy ze znacznie upośledzoną czynnością lewej komory serca (LVEF) często wymagają okołoperacyjnie dodatkowego wspomagania farmakologicznego (np. aminy presyjne) a czasami też wspomagania mechanicznego (np. kontrapulsacja wewnątrzortalna-IABP).

Z tego względu doszedłem do wniosku, że lewozymendan może być bardzo przydatny w opiece okołoperacyjnej w wyżej wymienionej grupie operowanych pacjentów. Lek ma wyjątkowy mechanizm, długość działania. Przed podjęciem ostatecznej decyzji co do kwalifikacji pacjenta do zabiegu, należy bardzo dokładnie przeanalizować w ramach tzw. *heart-team* (kardio-grupa) wszystkie czynniki ryzyka leczenia operacyjnego.

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) obejmuje wszystkie stany, w których dochodzi do niedokrwienia mięśnia sercowego. Choroba wieńcowa (CAD) to choroba niedokrwienna serca spowodowana zmianami (zwężeniami) w tętnicach wieńcowych. [8].

Jeden z podziałów choroby niedokrwiennej serca:

1. Przewlekła
2. Ostra, czyli ostre zespoły wieńcowe (OZW).

Według danych IHME w 2017 r. w Polsce na ChNS chorowało 1,6 mln osób (4,2% populacji).

Wartość refundacji świadczeń z powodu ChNS w 2019 r. wyniosła 2 mld PLN.

W 2019 r. chorobowość przewlekłej ChNS wyniosła 2,5 mln osób (8% dorosłych), w tym 1,3 mln kobiet i 1,2 mln mężczyzn. Obie płcie mają zbliżony współczynnik chorobowości – ok. 80 chorych na 1000 dorosłych. Najliczniej chorują osoby w wieku 65-74 lat. Odsetek mężczyzn do kobiet jest zbliżony. W wieku 75-84 choruje więcej kobiet, w wieku 55-64 choruje więcej mężczyzn.

W 2019 r. zanotowano 356 tys. nowych przypadków ChNS (1,13% populacji), w tym 188 tys. kobiet (1,14% populacji kobiet) i 167 tys. mężczyzn (1,12% populacji mężczyzn). [8]

Od początku drugiego dziesięciolecia 21 wieku odnotowano niewielki spadek zachorowalności.[8]

CHF jest chorobą, która niesie za sobą olbrzymie koszty dla całego społeczeństwa.

Szacuje się, że w Polsce obecnie choruje na CHF od sześciuset do siedmiuset tysięcy osób. [8-10].

U jednego na pięciu Polaków w pewnym momencie życia wystąpi jawna niewydolność serca.

Wydatki na leczenie, hospitalizację, zwolnienia z pracy wynoszą około 1,73 mld rocznie. [9-11].

Głównym problemem przewlekłej niewydolności serca (CHF) są nawracające epizody dekompensacji krążeniowo-sercowej, które wymagają hospitalizacji. Jest to najczęstsza przyczyna hospitalizacji osób po 65 roku życia. Dekompensacje krążeniowo-sercowe prowadzą do stopniowego pogorszenia jakości życia i w konsekwencji do śmierci.[9-11]

11% chorych umiera w ciągu pierwszego roku po pierwszej hospitalizacji.

W Polsce ponownie hospitalizowanych jest 53% pacjentów. Co czwarty chory wraca do szpitala przed upływem 30 dni od wyjścia ze szpitala. Jak widać CHF jest bardzo dużym problemem (nie tylko w naszym kraju). Jest to między innymi związane z wydłużeniem długości życia.

Z tego względu coraz więcej chorych, w tym w zaawansowanym wieku, może wymagać leczenia operacyjnego (chirurgicznej rewaskularyzacji) związanej z CHF.

Najczęstsze przyczyny niewydolności serca w Polsce to: choroba niedokrwienna serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatie (w tym niedokrwienna), choroby zastawek serca, wady wrodzone serca, migotanie przedsionków. [9-11].

## 1.1

## Choroba niedokrwienna serca

### **Wskazania do CABG u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją mięśnia sercowego (HFrEF):**

Po wykluczeniu możliwości leczenia endowaskularnego (PCI) należy rozważyć rewaskularyzację chirurgiczną. [12,13].

### **CAD u chorych z HF (HFrEF).**

#### **Leczenie farmakologiczne:**

Leki  $\beta$ -adrenolityczne oraz w pewnej grupie pacjentów iwabradyna [14] są skuteczne w zmniejszaniu nasilenia dławicy, podobnie jak większość pozostałych leków stosowanych w leczeniu HFrEF.

U pacjentów z HFrEF te same leki mogą być stosowane w celu zmniejszenia objawów dławicowych. Trimetazidyna wykazuje dodatkową korzyść jako dodatek do LBA (beta-bloker) u pacjentów z HF i współistniejącą dławicą [14,15]. Poprawia klasę czynnościową NYHA, funkcję LV oraz wydłuża czas trwania wysiłku u pacjentów z HFrEF [14,15]. Inne leki przeciwdławicowe (np. amlodipina [16], nikorandil [17] i azotany [18]) mogą być bezpiecznie i skutecznie stosowane. Inne leki, zwłaszcza diltiazem i werapamil, nie są bezpieczne w HFrEF, chociaż mogą być stosowane w HFpEF [15]. Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego zwiększają napięcie układu współczulnego, co powoduje wzrost zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, dlatego mogą być niebezpieczne w leczeniu chorych z HFrEF (poza amlodipiną i felodipiną).

## **Rewaskularyzacja**

Przezskórna oraz chirurgiczna rewaskularyzacja stanowią uzupełniające się metody zmniejszania objawów dławicowych u pacjentów z HFpEF. Nie jest jasne czy obie metody poprawiają rokowanie. W ostatnich wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji, zalecane jest pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) u pacjentów z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jego ekwiwalentem (jednoczesnym proksymalnym zwężeniem w gałęzi przedniej zstępującej i gałęzi okalającej) w celu poprawy rokowania [12,13,18].

Na podstawie wyników badania STICH (z którego wyłączono pacjentów z chorobą pnia oraz chorych z dławicą w III–IV klasie wg Canadian Cardiovascular Society [CCS]) CABG jest zalecane również u pacjentów z HFrEF, istotną CAD (chorobą gałęzi przedniej zstępującej lub chorobą wielonaczyniową) oraz LVEF  $\leq 35\%$  w celu zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych [19].

Decyzja dotycząca wyboru metody rewaskularyzacji (CABG vs. PCI) powinna zapadać w ramach konsultacji Heart Team, po przeanalizowaniu stanu klinicznego pacjenta, anatomii tętnic wieńcowych, przewidywanego zasięgu rewaskularyzacji oraz współistniejących wad zastawkowych i innych chorób.

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Krok 1</b>		
LBA (w dawkach o udokumentowanej skuteczności lub maksymalnie tolerowanych) są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu zmniejszenia dławicy ze względu na swoje dodatkowe korzyści (zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF i ryzyka przedwczesnego zgonu)	I	A
<b>Krok 2: łącznie z LBA lub gdy LBA nie jest tolerowany</b>		
Należy rozważyć iwabradynę jako lek przeciwdławicowy u odpowiednich chorych z HFrEF (rytm zatokowy i częstość rytmu serca $\geq 70$ /min)	IIa	B
<b>Krok 3: w celu dalszego zmniejszania dławicy — z wyjątkiem niezalecanych połączeń</b>		
Należy rozważyć krótkodziałające azotany podawane doustnie lub przezskórnie (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, bezpieczne w HF)	IIa	A
Należy rozważyć długodziałające azotany podawane doustnie lub przezskórnie (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, niebadane szeroko w HF)	IIa	B
Można rozważyć trimetazidynę u pacjentów z utrzymującymi się objawami mimo leczenia LBA (lub lekiem alternatywnym) w celu zmniejszenia dławicy (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, bezpieczne w HF)	IIb	A
Można rozważyć amlodipinę u pacjentów nietolerujących LBA w celu zmniejszenia dławicy (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, bezpieczne w HF)	IIb	B
Można rozważyć nikorandil u pacjentów nietolerujących LBA w celu zmniejszenia dławicy (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, niepewne bezpieczeństwo w HF)	IIb	C
Można rozważyć ranolazynę u pacjentów nietolerujących LBA w celu zmniejszenia dławicy (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, niepewne bezpieczeństwo w HF)	IIb	C
<b>Krok 4: Rewaskularyzacja</b>		
Rewaskularyzacja jest zalecana, jeśli objawy dławicowe nie ustępują mimo farmakoterapii	I	A
Alternatywa dla rewaskularyzacji: można rozważyć połączenie $\geq 3$ leków (z wymienionych powyżej), jeśli objawy dławicowe nie ustępują mimo leczenia LBA, iwabradyną i jednym z dodatkowych leków przeciwdławicowych (z wyjątkiem niezalecanych połączeń wymienionych poniżej)	IIb	C
Poniższe połączenia leków NIE są zalecane:		
1. żadne z poniższych: iwabradyna, ranolazyna i nikorandil z powodu braku danych o bezpieczeństwie	III	C
2. nikorandil i azotany (z powodu braku dodatkowego efektu)	III	C
diltiazem i werapamil nie są zalecane ze względu na swój ujemny wpływ inotropowy i ryzyko pogorszenia HF	III	C

Zalecenia dotyczące leczenia stabilnej choroby wieńcowej u objawowych (II–IV klasa wg NYHA) pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) HF — niewydolność serca; LBA — leki  $\beta$ -adrenolityczne; NYHA — New York Heart Association a - Klasa zaleceń b - Poziom wiarygodności danych

## **1.2 Niedomykalność zastawki mitralnej (jako choroba współistniejąca z HF)**

### ***Pierwotna (organiczna) niedomykalność zastawki mitralnej***

Leczenie chirurgiczne zaleca się u objawowych pacjentów z ciężką organiczną niedomykalnością zastawki mitralnej bez przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego. Decyzja dotycząca tego, czy wymieniać, czy raczej naprawiać zastawkę, zależy głównie od anatomii zastawki i stanu klinicznego pacjenta. Jeśli LVEF < 30%, trwała naprawa zastawki może zmniejszyć nasilenie objawów, jednak nieznanym jest wpływ tego postępowania na przeżywalność. W takiej sytuacji decyzja dotycząca kwalifikacji pacjenta do operacji powinna zależeć od odpowiedzi na dotychczasową farmakoterapię, występowanie chorób współistniejących i możliwości naprawy zastawki (bardziej niż jej wymiany). [22,23].

### ***Wtórna niedomykalność zastawki mitralnej***

Wtórna niedomykalność zastawki mitralnej pojawia się przy powiększeniu i remodelingu LV, który skutkuje brakiem koaptacji płatków zastawki mitralnej. Skuteczna farmakoterapia wraz z zastosowaniem urządzeń wszczepialnych (CRT, CRTD) prowadzi do odwrócenia remodelingu LV i może zmniejszyć nasilenie czynnościowej niedomykalności zastawki mitralnej.

Trzeba rozważyć łączne leczenie chirurgiczne wtórnej niedomykalności mitralnej i CABG, u objawowych pacjentów z dysfunkcją skurczową LV (LVEF < 30%), anatomią tętnic wieńcowych umożliwiającą rewaskularyzację oraz dowodami na żywotność mięśnia sercowego.

Leczenie chirurgiczne jest również zalecane u pacjentów z ciężką niedomykalnością zastawki mitralnej poddawanych CABG z LVEF > 30%.



Z kolei wyniki niedawno opublikowanego badania obejmującego pacjentów z umiarkowaną wtórną niedokrwieną niedomykalnością zastawki mitralnej nie wykazały, aby poszerzenie zakresu operacji (CABG) o naprawę zastawki mitralnej prowadziło w większym stopniu do odwrócenia remodelingu LV [20]. Ponadto nie ma dowodów na przewagę naprawy nad wymianą zastawki w kontekście lepszego rokowania i większej poprawy remodelingu LV [24]. Konieczność izolowanej operacji zastawki mitralnej u pacjentów z ciężką, czynnościową niedomykalnością zastawki mitralnej i ciężką dysfunkcją skurczową LV (LVEF<30%), którzy nie mogą być poddani rewaskularyzacji lub istnieje u nich niewieńcowe tło uszkodzenia serca, jest wątpliwa, więc u większości pacjentów preferujemy leczenie zachowawcze (farmakologiczne i za pomocą urządzeń wszczepialnych).[20,24].

### **1.3 Niewydolność serca.**

Niewydolność serca (HF) to zespół objawów podmiotowych (tj. duszność, obrzęki kończyn dolnych, obniżenie tolerancji wysiłku), zmian w badaniu przedmiotowym (takie jak poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi, obrzęki obwodowe), spowodowane zaburzeniami w budowie i/lub czynności serca, które powodują zmniejszony rzut serca i/lub zwiększone ciśnienia wewnątrzsercowe w spoczynku i/lub w trakcie wysiłku.[20,24]

Obecna definicja HF obejmuje tylko te etapy choroby, w których jest jawna klinicznie. Zdarza się, że przed wystąpieniem objawów klinicznych można stwierdzić bezobjawowe nieprawidłowości budowy lub czynności serca (skurczową lub rozkurczową dysfunkcję lewej komory [LV]), które są prekursorami jawnej klinicznie choroby. Rozpoznanie tych nieprawidłowości, związanych z pogorszeniem rokowania oraz rozpoczęcie leczenia odpowiednio wcześniej może

prowadzić do wydłużenia życia chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory [20-25].

W diagnostyce HF należy udokumentować wyjściową przyczynę leżącą u podłoża dysfunkcji serca. Najczęściej jest to patologia mięśnia sercowego prowadząca do zaburzenia czynności skurczowej i/lub rozkurczowej.

Nieprawidłowości w obrębie zastawek, osierdzia, wsierdzia, zaburzenia rytmu i przewodzenia również mogą powodować HF (często obecna jest więcej niż jedna nieprawidłowość).

Identyfikacja wyjściowej przyczyny ma zasadnicze znaczenie dla terapii, ponieważ umożliwia zastosowanie właściwego leczenia.

Podział niewydolności serca związany jest między innymi z frakcją wyrzutową (EF).

Wyróżniamy:

Niewydolność serca z zachowaną, pośrednią i obniżoną frakcją wyrzutową.

Niewydolność serca obejmuje grupę chorych, poczynając od pacjentów z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF  $\geq 50\%$ , określanych jako niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory — HFpEF), pacjenci z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF  $< 40\%$ , niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory — HFrEF).

Pacjentów z LVEF między 40% a 49% określamy jako niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory — HFmrEF. Większość badań klinicznych opublikowanych po 1990 r. obejmowało pacjentów z obniżoną LVEF (zazwyczaj określaną przy użyciu echokardiografii, technik medycyny nuklearnej lub rezonansu magnetycznego serca [CMR]). Tylko w grupie chorych z HFrEF udokumentowano korzystny wpływ terapii na zmniejszenie zarówno chorobowości, jak i śmiertelności.[20,24].

Rozpoznanie HFpEF jest trudniejsze niż rozpoznanie HFrEF. Pacjenci z HFpEF zazwyczaj nie mają powiększonej lewej komory, a zamiast tego często obserwuje się u nich pogrubienie ściany LV i/lub zwiększenie wymiarów lewego przedsionka (LA) jako wyznaczników zwiększonych ciśnień napełniania. U większości chorych stwierdza się ponadto inne cechy upośledzenia napełniania LV określanych również jako dysfunkcja rozkurczowa, która jest powszechnie uznaną przyczyną HF u tych osób (tzw. „rozkurczowa HF”). U większości pacjentów z HFrEF (poprzednio określanych jako „skurczowa HF”) występują również zaburzenia funkcji rozkurczowej. Dyskretne nieprawidłowości funkcji skurczowej stwierdza się u pacjentów z HFpEF.

U pacjentów z HFmrEF najprawdopodobniej wyjściowo występują łagodne zaburzenia funkcji skurczowej z towarzyszącą jednak pewnego stopnia niewydolnością rozkurczową. W grupie chorych bez uchwytnej patologii w obrębie serca mogą istnieć inne przyczyny HF w układzie sercowo-naczyniowym (np. nadciśnienie płucne, wady zastawkowe itp.). U chorych z patologią poza układem sercowo-naczyniowym (np. niedokrwistością, chorobą płuc, nerek lub wątroby) mogą występować objawy podobne lub nawet identyczne do HF i wszystkie mogą prowadzić do powikłań lub nasilenia niewydolności serca.

Inny podział niewydolności serca (HF):

Terminem HF określa się objawową fazę choroby stopniowaną na podstawie klasyfikacji czynnościowej New York Heart Association (NYHA). Klasy od I do IV. Pacjent może jednak stać się bezobjawowy pod wpływem zastosowanego leczenia lub zmienić klasę.

Pacjent, u którego objawy nie uległy zmianie w ciągu ostatniego miesiąca, jest określany mianem „stabilnego”. Kiedy objawy u takiego chorego ulegają nasileniu, pacjent może być określony jako „zdekompensowany”.

Takie pogorszenie stanu może wystąpić

gwałtownie lub nasilać się powoli, często prowadzi jednak do hospitalizacji, czyli sytuacji, która ma znaczenie prognostyczne.[25-33]. Niewydolność serca o nowym początku (de novo) może wystąpić gwałtownie, np. jako powikłanie ostrego zawału serca (AMI) lub mieć charakter postępujący, np. w przypadku chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM), u których objawy występują tygodniami lub miesiącami, zanim zostanie postawiona ostateczna diagnoza. Chociaż objawy HF mogą ustąpić, dysfunkcja serca leżąca u jej podłoża może pozostać wciąż obecna, a u pacjenta cały czas istnieje ryzyko ponownej „dekompensacji”.

Czasami u podłoża HF leży patologia, która może ustąpić całkowicie (np. ostre wirusowe zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia tako-tsubo czy tachykardiomiopatia). Z kolei u innych pacjentów, szczególnie tych z idiopatyczną DCM nierzadko stwierdza się istotną poprawę lub nawet całkowity powrót funkcji skurczowej LV po wdrożeniu nowoczesnej terapii (obejmującej inhibitory konwertazy angiotensyny [ACEI],  $\beta$ -adrenolityki [LBA], antagonistów receptora mineralokortykoidowego [MRA], iwabradynę i/lub CRT). Czasem określenie „zastoinowa HF” opisuje postać ostrej lub przewlekłej HF z obecnością cech przewodnienia.[34-50].

Wiele z powyższych określeń może być z powodzeniem stosowanych do opisanego tego samego pacjenta w różnych okresach jego choroby.

#### **1.4 Ocena żywotności mięśnia sercowego w praktyce klinicznej.**

Ocena żywotności mięśnia sercowego pozwala podjąć decyzję o chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, dostarcza również wiedzy na temat ewentualnego rokowania. Żywotność mięśnia sercowego to zachowana integralność miokardium, które może i podejmie funkcję skurczową. Ocena żywotności dotyczy segmentów, które nie wykazują spoczynkowej funkcji skurczowej. Mięsień sercowy nie kurczy się, bo:

- jest martwy
- jest żywy, ale jest zahibernowany lub ogłuszony.

Hibernacja – to przewlekłe niedokrwienie, które doprowadza do odwracalnego upośledzenia funkcji skurczowej mięśnia sercowego.

Powrót prawidłowej funkcji następuje po przywróceniu prawidłowego przepływu krwi przez naczynia wieńcowe (w naszym przypadku CABG).

Poprawa funkcji skurczowej może nie nastąpić od razu tylko nawet po kilkunastu miesiącach. [53-58].

Ogłuszenie – to przedłużona, odwracalna dysfunkcja skurczowa spowodowana ostrym niedokrwieniem. Dysfunkcja musi być całkowicie odwracalna oraz musi się utrzymywać przez pewien czas nawet po przywróceniu prawidłowej perfuzji wieńcowej w niedokrwionym obszarze. Powrót prawidłowej funkcji skurczowej następuje w ciągu od godzin do tygodni od czasu wystąpienia niedokrwienia.

Znaczenie to jest ważne z punktu widzenia zarówno pacjenta jak i kardiochirurga oraz kardioanestezjologa, pozwala bowiem wyizolować tych pacjentów, którzy odniosą korzyść odległą z chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej (CABG).

Ograniczenia:

W badaniu STICH (Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure 2002 – 2007) – podważono znaczenie oceny żywotności mięśnia sercowego w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Idąc dalej – ocena żywotności mięśnia sercowego nie pozwala wyselekcjonować chorych, którzy mogą odnieść korzyść z CABG. Ograniczenia badania STICH są dość istotne, ponieważ autorzy badania oceniali żywotność mięśnia różnymi metodami (technikami) i używali różnych wartości odcięcia. [19].

Wytyczne ESC dotyczące chirurgicznej rewaskularyzacji serca:

Należy rozważyć (IIa) klasa zaleceń, w przypadku żywego mięśnia sercowego u chorego z CHF i dysfunkcją skurczową LV (EF <lub =35) [53].

Wytyczne ESC dotyczące CHF:

U chorych z podejrzeniem choroby wieńcowej trzeba rozpatrzyć (klasa II a) wykonanie jednego z badań, celem oceny żywotności mięśnia sercowego:

- echo dobutaminowe
- CMR
- SPECT
- PET

Wg tych samych zaleceń, chorzy którzy mają CHF bez dolegliwości dławicowych lub nie mają żywego mięśnia sercowego nie powinni mieć wykonanego zabiegu CABG. [53-55].

W grupie chorych z CAD i IM niedokrwioną zabieg MR lub MVPI połączony z CABG powinien kardiochirurg wziąć pod uwagę, jeśli: występuje ciężka IM, EF poniżej 30% oraz zachowana żywotność mięśnia sercowego.

Technika wykonania badania:

- echokardiografia spoczynkowa
- echokardiografia obciążeniowa:

Mięsień sercowy jest żywotny, jeżeli po stymulacji lekami inotropowymi poprawia się lub powraca prawidłowa funkcja skurczowa. Najczęściej stosowana jest dobutamina (stąd nazwa próba dobutaminowa), w niskich dawkach 5 mcg/kg/min lub 10 mcg/kg/min. Powoduje przejściową poprawę funkcji skurczowej żywego mięśnia sercowego.

Czułość badania wynosi 84%, swoistość 82%. [56-58].

Wyniki badania i możliwa odpowiedź ze strony mięśnia sercowego:

- a) dwufazowa – po początkowej poprawie następuje pogorszenie, mięsień jest żywotny, ale niedokrwiony.
- b) poprawa funkcji skurczowej, mięsień żywotny, bez niedokrwienia
- c) pogorszenie skurczu LV – mięsień martwy
- d) brak zmian w kurczliwości – blizna pozawałowa.

W odpowiedzi dwufazowej, mięsień sercowy jest zahibernowany. Ta odpowiedź ma największą wartość prognostyczną poprawy funkcji mięśnia sercowego po rewaskularyzacji. [54-58].

W mojej pracy chorym w celu oceny żywotności mięśnia sercowego wykonywano echokardiografię obciążeniową z małą dawką dobutaminy. Do badania kwalifikowano chorych z odpowiedzią ze strony mięśnia sercowego, czyli a) i b).

## 1.5 Definicja zespołu małego rzutu serca.

Zespół małego rzutu serca (LCOS – low cardiac output syndrome).

Kryteria rozpoznania po konferencji w Barcelonie (SEMICYUC consensus conference) w 2012 roku:

Pooperacyjny LCOS:

- CI < 2,2 l/min/m<sup>2</sup> bez hipowolemii
- Lewo lub prawokomorowa niewydolność serca
- Może towarzyszyć lub nie zastój płucny
- Ciśnienie krwi systemowe normalne lub obniżone

Objawy kliniczne związane z LCOS:

- Diureza poniżej 0,5 ml/kg/h (oliguria)
- SvO<sub>2</sub> < 60% (prawidłowa saturacja tętnicza SpO<sub>2</sub>)
- mlecza > 3 mmol/l
- Bez hipowolemii

Wstrząs kardiogeny (najbardziej zaawansowana postać LCOS)

- CI < 2,0 l/min/m<sup>2</sup>
- SBP < 90 mmHg
- Bez hipowolemii
- Oliguria

Wystąpienie pooperacyjnego LCOS zwiększa śmiertelność od 10-30 %.

Jest to zespół wieloczynnikowy, na temat czynników ryzyka ukazało się do dziś mnóstwo prac. [51,52].

Czynniki ryzyka wystąpienia LCOS:

- Znacznie upośledzona funkcja lewej komory z frakcją wyrzutową poniżej 20%, (choć niektórzy autorzy wskazują EF poniżej 40%)
- reoperacja
- płeć żeńska
- DM t II



- wiek powyżej 70 r.ż.
- zwężenie LMS
- przebyty zawał mięśnia sercowego (świeży)
- choroba trójnaczyńniowa

Inne czynniki ryzyka wystąpienia zespołu małego rzutu serca to:

- wstrząs kardiogeny
- operacja w trybie pilnym
- niekompletna rewaskularyzacja mięśnia sercowego
- operacja w krążeniu pozaustrojowym
- długi czas krążenia pozaustrojowego
- długi czas zakleszczenia aorty
- rodzaj i ilość zastosowanej kardiopleginy (skuteczność zastosowanej kardioprotekcji w trakcie zabiegu). [51,52].

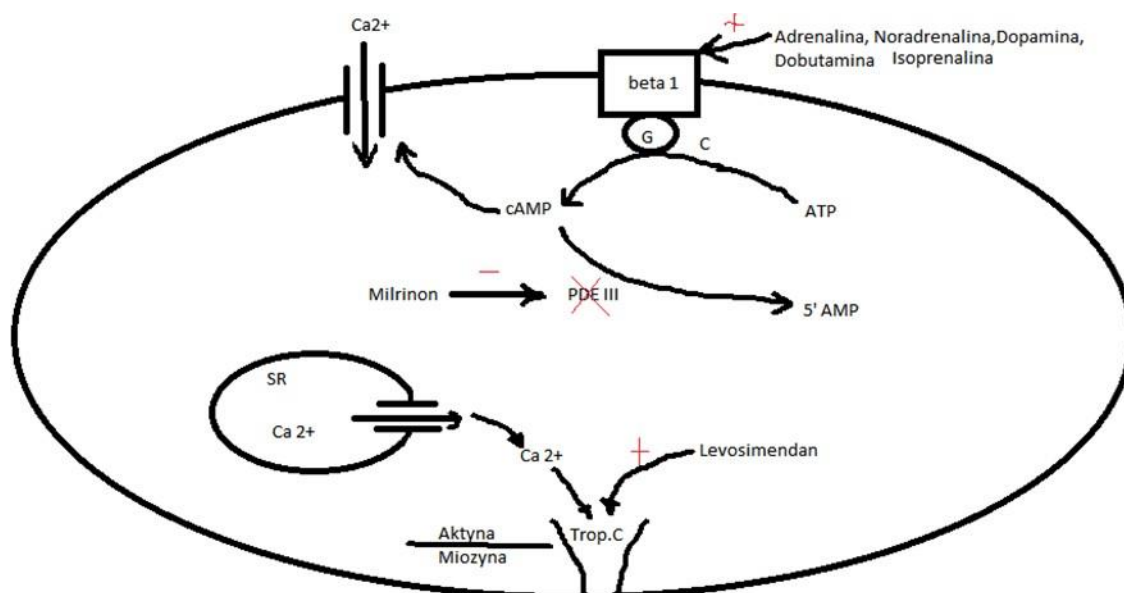
Leczenie (lub postępowanie) w LCOS:

- leczenie hipowolemii
- leczenie zaburzeń rytmu serca i przewodnictwa
- Zastosowanie amin katecholowych
- IABP
- ECMO
- LVAD/RVAD (left ventricular assist device/ right ventricular assist device –urządzenie wspomagające lewą komorę/ prawą komorę serca)
- Lewozymendan

Lewozymendan jest lekiem, który podany dzień przed operacją może zapobiec LCOS i wielu innym niepożądanym zdarzeniom. [51-54].

## 1.6 Leki poprawiające kurczliwość mięśnia sercowego stosowane w okresie okołoperacyjnym w kardiologii u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory serca.

Mechanizm działania leków inotropowo dodatnich

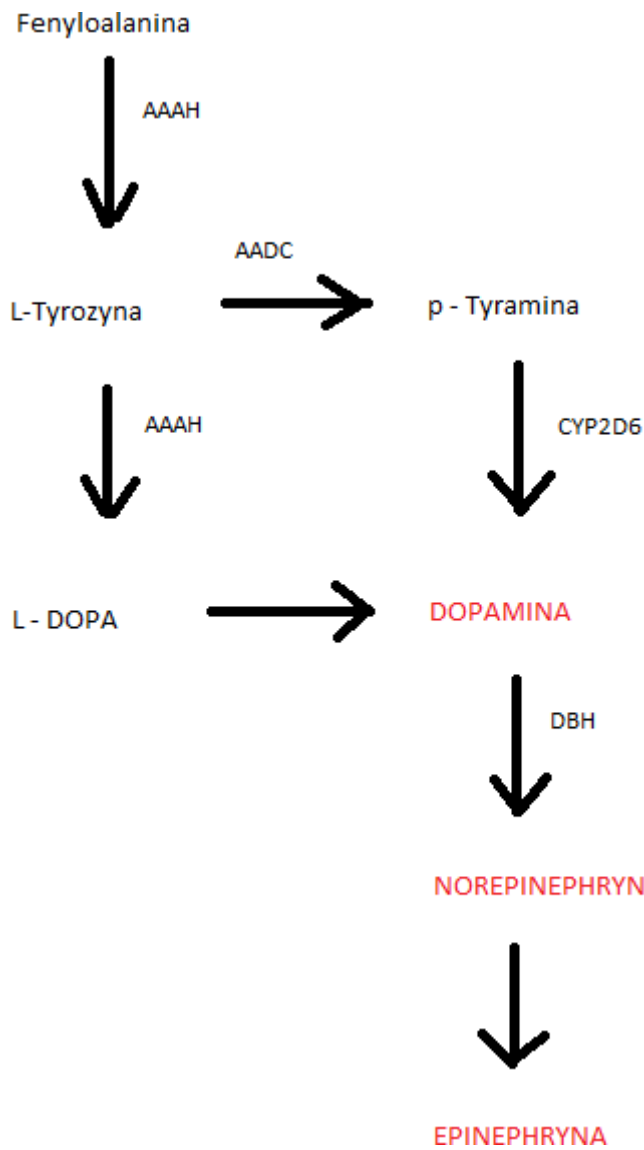


SR – retikulum endoplazmatyczne, G – białko G, C - Cyklaza adenylowa, beta 1 – receptor beta 1, Trop C – troponina C, PDE III – Fosfodiesteraza III, ATP – adenozyntrifosforan, cAMP – cykliczny adenozyntriofosforan, 5'AMP – 5 – adenozyntriofosforan

Ryc. 1 Schemat działania leków inotropowo dodatnich w kardiomiocycie.

Wykonanie własne na podstawie Biochemii Harpera.

Synteza amin katecholowych w organizmie człowieka:



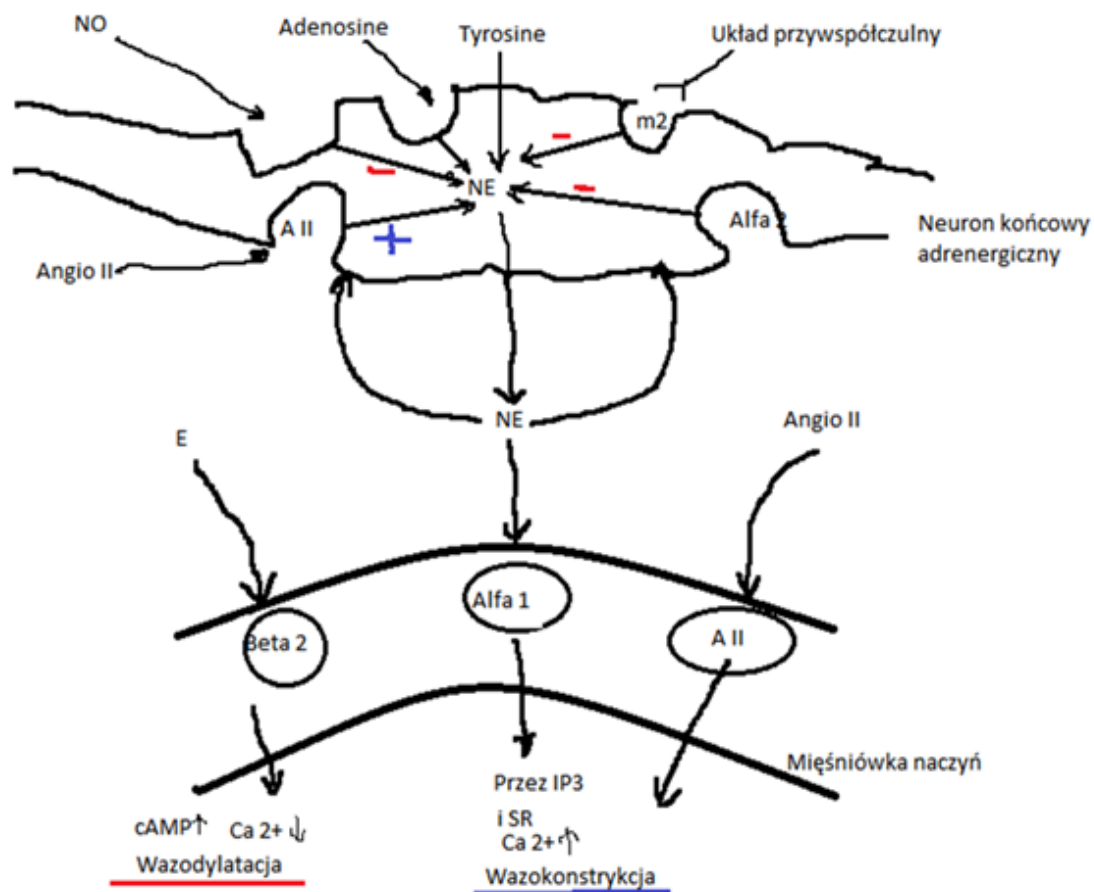
Ryc. 2. Schemat syntezy amin katecholowych  
Wykonanie własne na podstawie Biochemii Harpera.

Leki zwiększające siłę skurczu mięśnia sercowego działają wykorzystując następujące mechanizmy:

- receptor adrenergiczny związany z białkiem sygnałowym G
- inhibicję fosfodiesterazy III (PDE III)
- inny – uwrażliwienie aktyny i miozyny na przyłączenie  $Ca^{2+}$

Receptory:

- $\alpha_1$  – mięśnie gładkie w naczyniach tętniczych i żylnych mózgu, nerek, skóry, układu pokarmowego. Pobudzenie receptorów powoduje skurcz mięśniówki i obkurczenie naczyń
- $\alpha_2$  – trzustka i przewód pokarmowy, pobudzenie powoduje: wzrost produkcji insuliny, zwiększa uwalnianie glukagonu z trzustki, zmniejsza ilość noradrenaliny uwalnianej z zakończeń presynaptycznych w OUN, zwiększa agregację trombocytów i powoduje skurcz zwieraczy w układzie pokarmowym
- $\beta_1$  – serce, pobudzenie zwiększa kurczliwość, zwiększa ilość skurczów serca, zwiększa pobudliwość serca, zwiększa uwalnianie reniny w nerkach – powoduje obkurczenie naczyń krwionośnych,
- $\beta_2$  – oskrzela, stymulacja powoduje rozszerzenie oskrzeli, adipocyty – lipoliza, wątroba – przemiana glukagonu w glukozę, relaksacja pęcherza moczowego, macica – skurcz lub rozkurcz w zależności od fazy cyklu miesięczkowego lub okresu ciąży. W mięśniówce naczyń krwionośnych pobudzenie tych receptorów powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych.
- $\beta_3$  – adipocyty – wzrost lipolizy. [59,60]



NE – norepinefryna, E – epinefryna, Angio II – Angiotensyna II, A II – receptor dla angiotensyny II, SR – retikulum endoplazmatyczne, m2 – receptor muskarynowy, IP3 – fosfitydyloinozitol, NO – tlenek azotu.

Ryc. 2 Schemat budowy unerwienia mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i reakcji na różne substancje chemiczne. Modyfikacja własna, zaadoptowano z „A Practical Approach to Cardiac Anesthesia” Hensley F.

W 1895 roku polski fizjolog dentysta Napoleon Cybulski odkrył, że substancja z rdzenia nadnerczy jest hormonalnie czynna. Nazwał ją nadnerczyną. Następnie farmakolog John Abel opisał działanie nadnerczyny: podnosi ciśnienie krwi oraz przyspiesza czynność serca. Nazwał ją adrenaliną. [61,62,66,69-85].

W 1948 roku Raymond Ahlquist doszedł do wniosku, że odmienna reakcja na adrenalinę wynika z występowania różnych receptorów. Nazwał je  $\alpha$  i  $\beta$ . Typ określał następująco:  $\alpha$  najsilniej reagowały na adrenalinę, najslabiej na izoprenalinę.  $\beta$  najsilniej reagowały na izoprenalinę, najslabiej na noradrenalinę.

Po kilkunastu latach wyróżniono podtypy receptorów  $\beta$ :  $\beta_1$  i  $\beta_2$ . W kolejnych badaniach i latach wskazano swoistą narządową lokalizację poszczególnych typów i podtypów receptorów. Poznano ich budowę i właściwości.

Leki, które zwiększają siłę skurczu mięśnia sercowego są znane od dziesięcioleci. Nazywane są katecholaminami.

Ze względu na mechanizm działania dzielimy na:

- alfa i beta mimetyki: (epinefryna, norepinefryna, dopamina, dobutamina, izoprenalina)
- inhibitory fosfodiesterazy III (PDE III): (milrinon)
- inne: (Levosimendan) [61-62,66,69-85].

Ze względu na efekt jaki wywierają dzielimy na:

- inotropowo dodatnio: (epinefryna, norepinefryna, dopamina, dobutamina, izoprenalina, milrinon, levosimendan)
- wazopresory: (epinefryna, norepinefryna, dopamina)
- wazodilatatory: (dobutamina, milrinone, levosimendan)

Ze względu na występowanie w przyrodzie:

- naturalne: (adrenalina, dopamina, noradrenalina)
- syntetyczne: (dobutamina, izoprenalina, milrinone, levosimendan)

### 1.7 Budowa chemiczna i mechanizm działania Lewozymendanu.

**Nazwa handlowa: Simdax**

Wzór: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O (enancjomer {[4-(1,4,5,6 – tetrahydro-4-metylo-6-oksy-3-pirydazyfyl] fenylo] hydrazono} propanednityl

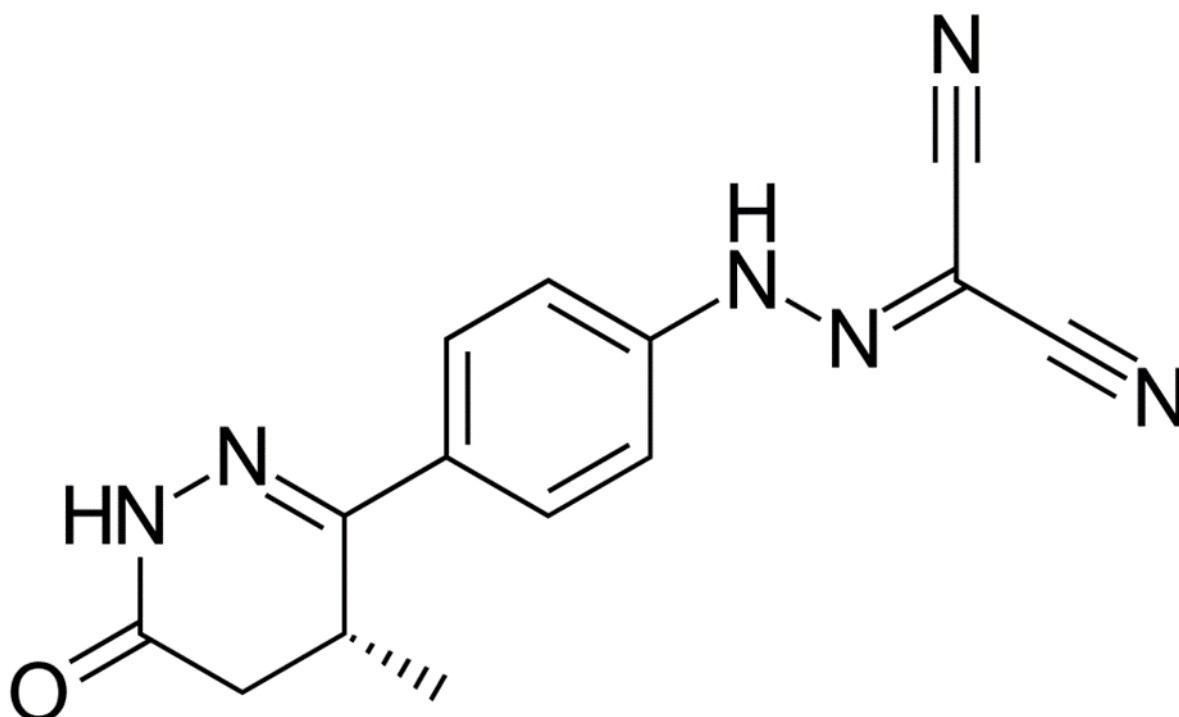
Masa molowa: 280,3 g/mol

ATC: C01 – terapia serca

C01C – leki stymulujące serce z wyjątkiem glikozydów sercowych

C01CX – inne leki pobudzające pracę serca

C01CX08 – simdax



Ryc. 8. Budowa cząsteczki lewozymendanu.

Jest lekiem syntetycznym o unikatowym sposobie działania, unikatowej długości działania.

Orion Corporation Finlandia opracowała lewozymendan i złożyła wniosek o rejestrację do FDA w 1998 roku. FDA zażądała dalszych badań i Orion w listopadzie 1999 roku wycofał wniosek. Pierwsza zgoda na użycie leku (rejestracja) jest z 2000 roku ze Szwecji.

Pierwszy raz zastosowany w Polsce w roku 2007. Od roku 2015 zarejestrowany w Polsce i dostępny.

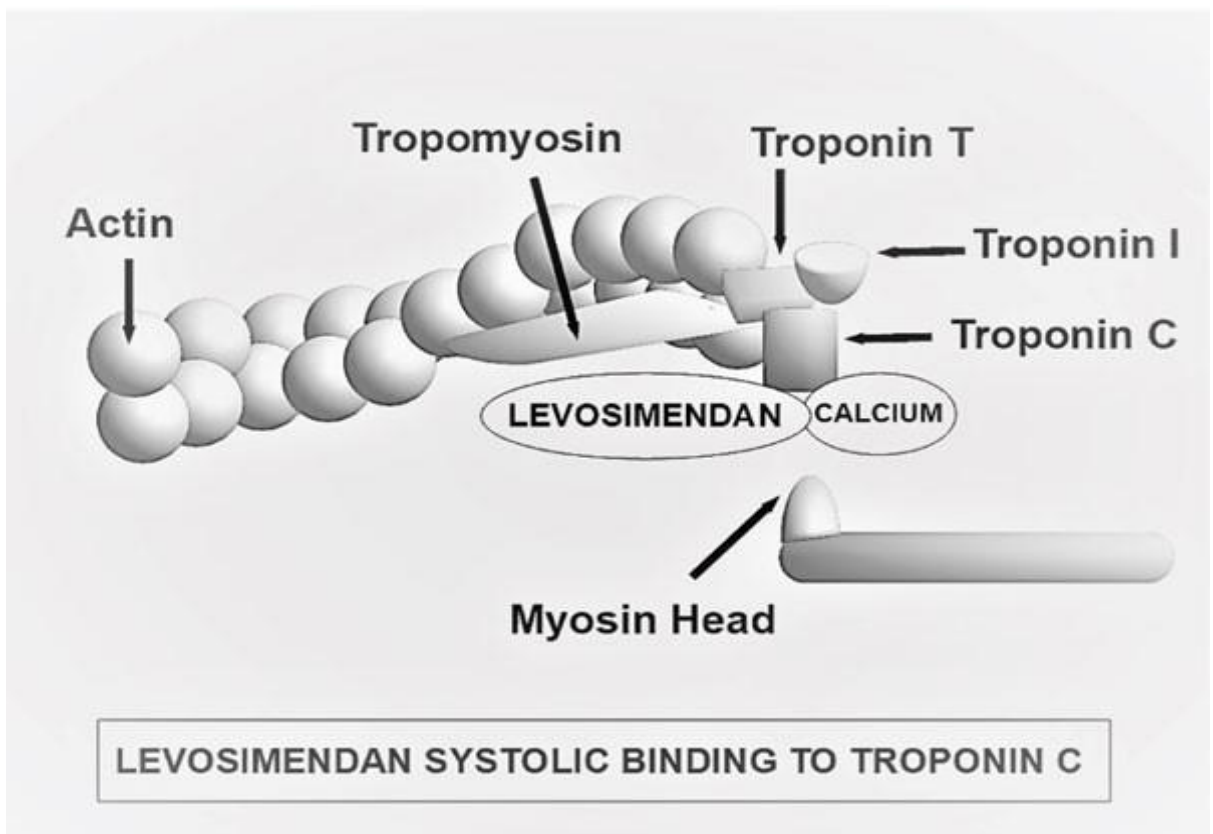
W klinice kardiologii w Łodzi po raz pierwszy zastosowany w 2012 roku. Lek dość drogi jak na polskie warunki – cena na chwilę obecną wynosi 3300 PLN.

Lek posiada unikatowy mechanizm działania (jedyny preparat na świecie).

Lewozymendan zwiększa wrażliwość białek kurczliwych na wapń, wiążąc się z troponiną C serca w sposób zależny od wapnia. Lewozymendan zwiększa siłę skurczu, lecz nie upośledza relaksacji komórek serca.

Ponadto lewozymendan otwiera ATP-zależne kanały potasowe w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i w ten sposób rozszerza tętnicze naczynia odporowe (w tym wieńcowe) oraz żyłne naczynia objętościowe. Czyli obniża preload i afterload. [63,67-68,69,73,81,82].





Rys. 9. Mechanizm działania lewozymendanu (połączenie z Troponiną C)  
 Zapożyczono z Santillo E i wsp. "Levosimendan for Perioperative  
 Cardioprotection: Myth or Reality?" Current Cardiology Reviews  
 Volume 14, Issue 3, 2018.

W warunkach *in vitro* lewozymendan jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy III (PDE III). Znaczenie tego w stężeniach terapeutycznych jest niejasne. Wydaje się, że w ten sposób ma mechanizm i efekt działania taki sam jak milrinon. Poza tym blokuje w ten sposób agregację płytek krwi zależną od ADP (tak samo jak milrinon). Poza pozytywnym wpływem w chorobie niedokrwiennej serca, Kikusa i wsp. wykazał, że efekt antyagregacyjny na płytki wywiera korzystny efekt w prewencji udarów mózgu (niedokrwienych). [64,65].

U pacjentów z niewydolnością serca dodatnie działanie inotropowe, chronotropowe i rozszerzające naczynia krwionośne lewozymendanu

skutkuje zwiększeniem siły skurczu oraz zmniejszeniem obciążenia wstępnego i następczego, nie wpływając negatywnie na rozkurczanie.

Lewozymendan zwiększa pojemność minutową serca i objętość wyrzutową, frakcję wyrzutową oraz częstość czynności serca, a także obniża skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, ciśnienie zaklinowania naczyń płucnych (PCWP), ciśnienie w prawym przedsionku i obwodowy opór naczyniowy.

Infuzja lewozymendanu zwiększa przepływ wieńcowy krwi u pacjentów po operacji naczyń wieńcowych i poprawia perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca. Nie zwiększa zużycia tlenu przez serce. Leczenie z zastosowaniem infuzji dożylniej lewozymendanu obniża stężenie krążącej endoteliny-1 u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. W zalecanych szybkościach infuzji (określone dawkowanie) nie powoduje zwiększenia stężenia katecholamin w osoczu. Nie zwiększa stężenia jonów wapnia w cytozolu – kardiomiocyty będą zagrożone apoptozą w mniejszym stopniu, jeżeli dojdzie do nagłego niedotlenienia mięśnia sercowego.

Bardzo ciekawą i pożądaną właściwością lewozymendanu w kardiologii i kardiochirurgii (aczkolwiek również niebezpieczną – możliwy wzrost krwawienia śródoperacyjnego i pooperacyjnego) jest blokowanie agregacji płytek krwi zależne od ADP. Prawdopodobnie na drodze inhibicji PDE III i wzrostu cAMP w cytozolu. W trombocytach nie dochodzi do degranulacji ziarnistości gęstych i agregacji. Efekt jest podobny do działania kłopidogrelu i prasugrelu (inhibitory receptora dla ADP P2Y<sub>12</sub>). Maksymalny efekt występuje po około 24 godzinach od rozpoczęcia wlewu i.v. Efekt porównywalny z kłopidogrelem. Efekt antypłytkowy po 3 dobach jest niezauważalny. [63,64,65].

## Farmakokinetyka

Lek macierzysty osiąga odpowiednie stężenie we krwi w ciągu ok. 1 godziny od rozpoczęcia infuzji dożylniej. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 5 godzin ciągłej infuzji. Objętość dystrybucji lewozymendanu ( $V_{ss}$ ) wynosi ok. 0,3 L/kg i zwiększa się liniowo wraz z masą ciała. Całkowite stężenia we krwi, krwinkach czerwonych i ślinie wynoszą odpowiednio 60%, 10% i 20% stężenia w osoczu.

Lewozymendan w 97-98% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą. Dla OR-1855 i OR-1896 (czynnych metabolitów) wskaźnik wiązania się z białkami wynosi odpowiednio 39% i 42%. U pacjentów z niewydolnością serca farmakokinetyka lewozymendanu jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg/min. [63,67,68].

## Metabolizm

Lewozymendan jest całkowicie metabolizowany i pomijalnie małe ilości leku macierzystego w niezmienionej postaci są wydalane z moczem i kałem. Lewozymendan metabolizowany jest głównie przez sprzężenie z nieaktywną cykliczną lub N-acetylowaną cysteinyloglicyną i koniugatami cysteiny. Około 5% lewozymendanu metabolizowane jest w jelicie przez redukcję do czynnych metabolitów, aminofenylopirydazyonu (OR-1855), który po ponownej absorpcji jest metabolizowany przez N-acetylotransferazę do OR-1896. Stopień acetylacji uwarunkowany jest genetycznie. U osób zdolnych do szybkiej acetylacji stężenie metabolitu OR-1896 jest nieco wyższe, niż u osób acetylujących wolniej. Jednak nie wpływa to na działanie hemodynamiczne leku w zalecanych dawkach. Po podaniu lewozymendanu jedynymi istotnymi wykrywanymi w krążeniu dużym metabolitami są OR-1855 i OR-1896. W warunkach *in vivo* metabolity te osiągają równowagę w wyniku metabolicznych szlaków acetylacji i deacetylacji, które są

kontrolowane przez enzym polimorficzny N-acetylotransferazę 2. U osób acetylujących wolno dominuje metabolit OR-1855, natomiast u osób acetylujących szybko – OR-1896. Ogólna ekspozycja na obydwa metabolity jest podobna u osób wolno i szybko acetylujących, nie ma również różnicy w działaniu hemodynamicznym pomiędzy tymi grupami. Wydłużone działanie hemodynamiczne (trwające do 7-9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu) przypisywane jest tym metabolitom.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że ani lewozymendan, ani jego metabolity, przy stężeniach uzyskiwanych podczas zalecanego dawkowania nie hamują aktywności enzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A. Ponadto lewozymendan nie hamuje aktywności CYP1A1, natomiast OR-1855 i OR-1896 nie hamują CYP2C9. Badania interakcji między lekami przeprowadzone na ludziach, z zastosowaniem warfaryny, felodypiny i itrakonazolu potwierdziły, że lewozymendan nie hamuje aktywności CYP3A4 i CYP2C9 oraz że inhibitory CYP3A nie wpływają na metabolizm lewozymendanu. Klirens lewozymendanu wynosi około 3,0 mL/min/kg, a okres półtrwania ok. 1 godziny. 54% dawki lewozymendanu wydalane jest z moczem, a 44% z kałem prawie całkowicie w postaci nieaktywnych koniugatów. Ponad 95% dawki wydalane jest w ciągu jednego tygodnia. Pomijalnie małe ilości lewozymendanu (< 0,05% dawki) wydalane są w postaci niezmienionej z moczem. Niewielkie ilości metabolitów OR-1855 i OR-1896 (ok. 5% dawki lewozymendanu) tworzą się i są eliminowane z krwiobiegu powoli. Czynne metabolity lewozymendanu: OR-1855 i OR-1896 osiągają maksymalne stężenie w osoczu ok. 2 dni po zakończeniu infuzji lewozymendanu. Okres półtrwania tych metabolitów wynosi ok. 75-80 godzin. OR-1855 i OR-1896 ulegają sprzężeniu lub filtracji w nerkach i wydalane są głównie z moczem.

Zaburzenia czynności nerek:

W porównaniu do osób zdrowych, u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz u osób poddawanych hemodializie niezwiązana frakcja lewozymendanu jest nieco zwiększona, a pole pod krzywą stężeń metabolitów (OR-1855 i OR-1896) było większe do 170%.

Lewozymendan nie ulega dializie.

Metabolity OR-1855 i OR-1896 ulegają dializie, ale wartości klirensu dializy są niskie (ok. 8-23 mL/min), a sumaryczny wpływ 4-godzinnej dializy na ogólną ekspozycję na te metabolity jest niewielki.

Zaburzenia czynności wątroby:

W porównaniu do osób zdrowych, u osób z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce lewozymendanu, ani w wiązaniu się białkami. Farmakokinetyka lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896 jest podobna u osób zdrowych i u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), z tym wyjątkiem, że półokresy eliminacji OR-1855 i OR-1896 były nieco wydłużone u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

Objętość dystrybucji i całkowity klirens zależą od masy ciała.

Działania niepożądane

Hipokaliemia, spadek ciśnienia tętniczego, względna hipowolemia, bezsenność, bóle i zawroty głowy, tachykardia, migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i komorowy, niedokrwienie mięśnia sercowego. Migotanie komór. Nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, obniżenie stężenia hemoglobiny. [63,67,68,69,71].

## **2. CELE PRACY (i założenia)**

Celem prospektywnego, randomizowanego badania była ocena skuteczności działania leku Lewozymendan, podawanego w okresie okołoperacyjnym (obserwacja wczesna), u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową mięśnia sercowego, wymagających operacji pomostowania tętnic wieńcowych i/lub wymagających operacji pomostowania tętnic wieńcowych i plastyki zastawki mitralnej. Uzasadnieniem zasadności proponowanego projektu badawczego jest fakt, iż pacjenci kwalifikowani do operacji, ze znacznie obniżoną funkcją skurczową, głównie w zakresie lewej komory serca (LVEF<35%), narażeni są na dużo wyższe ryzyko pooperacyjnej niewydolności krążeniowo-sercowej, tzw. „zespół małego rzutu” i wszystkie jego następstwa, włącznie ze zgonem chorego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Poza tym celem pracy jest wykazanie:

1. zmniejszenia śmiertelności w obserwacji 30-dniowej- twardy punkt obserwacji (I-rzędowy)
2. zmniejszenie (redukcja) występowania pooperacyjnego zespołu małego rzutu serca (LCOS)
3. sprawdzenie czy zastosowanie lewozymendanu powoduje skrócenie pobytu takich chorych na OIOM-ie i ogólnego czasu hospitalizacji.

Dotychczas w Polsce, nie zostało przeprowadzone prospektywne, randomizowane badanie kliniczne oceniające zastosowanie tego leku przed i w trakcie zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), u chorych ze znacznie podwyższonym ryzykiem operacyjnym.

### **3. MATERIAŁ I METODY (Pacjenci i metodyka)**

#### **3.1 Materiał**

Projekt badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi w czerwcu 2018 roku (Zgoda Nr RNN 225/18/KE z dnia 12.06.2018 r.).

Prospektywnym i randomizowanym badaniem objęto grupę 97 chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego choroby niedokrwiennej serca ze znacznie upośledzoną funkcją mięśnia sercowego.

Do badania zakwalifikowano 97 chorych z chorobą niedokrwinną serca, u których przeprowadzono operację pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) lub operację pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) z korekcją (plastyką) niedomykalnej zastawki dwudzielnej. Operacje wykonano w Klinice Kardiochirurgii UM w Łodzi w latach 2018 – 2020.

Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

#### **3.2 Metodyka**

##### **3.1.1 Metodyka badania**

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch grup (randomizacja). Była to próba podwójnie zaślepiona - chirurg i anestezjolog nie wiedzieli, w której grupie był operowany chory. Przygotowanie pacjenta przed zabiegiem odbywało się przez niezależnego anestezjologa, strzykawka z lekiem lub placebo była osłonięta. Autor badania dowiadywał się po zakończeniu terapii na OIOM –ie.

Populację badanych pacjentów stanowili chorzy leczeni w Klinice Kardiochirurgii CSK UM w Łodzi. Podzieleni zostali na dwie grupy:

1. Badana
2. Kontrolna

Kryteria włączenia do badania:

- zgoda pisemna chorego
- choroba niedokrwienna serca wymagająca chirurgicznej rewaskularyzacji (CABG)
- choroba niedokrwienna serca wymagająca chirurgicznej rewaskularyzacji (CABG) wraz z niedomykalnością zastawki dwudzielnej wymagającą korekcji (plastyki)
- znacznie upośledzona funkcja serca- frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 35% (LVEF< 35%)
- dodatnia próba dobutaminowa (DSE) oceniająca żywotność mięśnia sercowego (zachowana rezerwa mięśnia sercowego)

Kryteria wyłączenia z badania:

- chorzy operowani ze wskazań życiowych
- chorzy ze świeżym zawałem mięśnia sercowego (do 7 dni)
- chorzy poddani innym procedurom zabiegowym w kardiochirurgii
- uczulenie na levosimendan
- ujemna próba dobutaminowa (DSE), brak rezerwy mięśnia sercowego, brak znamion zahibernowanych segmentów mięśnia sercowego.

Chorzy przydzieleni losowo do grupy badanej otrzymali od 12 do 16 godz. przed operacją lewozymendan w stałym wlewie dożylnym, bez bolusa przez okres 24 godzin, w dawce 0,11 mcg/kg/min (dawka łączna 12,5 mg).



Chorzy przydzieleni losowo do grupy kontrolnej otrzymali od 12 do 16 godz. przed operacją placebo (0,9 % NaCl) w stałym wlewie dożylnym, bez bolusa przez okres 24 godzin.

Skuteczność zastosowania Lewozymendanu oceniana była na podstawie częstości występowania niekorzystnych powikłań sercowo-naczyniowych (MACCE), takich jak:

- okołooperacyjny zawał serca
- wystąpienia zespołu „małego rzutu serca” (LCOS) we wczesnym okresie pooperacyjnym
- wystąpienia wstrząsu kardiogenego (CS) we wczesnym okresie pooperacyjnym
- śmiertelność 30-dniowa

Drugorzędowe punkty oceny skuteczności zastosowania leku to:

- pooperacyjna ocena kurczliwości mięśnia sercowego w badaniu echo, które wykonywało dwóch, niezależnych kardiologów przed wypisem chorego z oddziału do domu
- czas pobytu chorego na oddziale pooperacyjnym po zabiegu
- konieczność zastosowania wspomaganie mechanicznego serca we wczesnym okresie pooperacyjnym
- stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego (troponina i kinaza kreatynowa frakcja sercowa)
- ocena wyników z pomiarów hemodynamicznych za pomocą cewnika Swan-Ganz’a
- stężenia pozostałych amin presyjnych zastosowanych u chorego (adrenalina, dobutamina, milirone)
- ocena funkcji nerek (GFR i kreatynina) w okresie pooperacyjnym

czas pobytu pacjenta po operacji w szpitalu

Ocenie poddano czynniki przedoperacyjne:

- płeć, wiek, BMI,
- choroby dodatkowe: HA, POChP, PNN, DM t. II
- palenie tytoniu
- EF przed operacją, po próbie z DTX, przed wypisem do domu
- Parametry laboratoryjne: Hb, Hct, PLT, WBC, glukoza, NT proBNP, TnI, CK-MB mass, Kreatynina, GFR, mocznik.
- ASA, Euroscore

Ocena zmiennych operacyjnych:

- Czas ECC
- Czas zakleszczenia aorty (cross clamp time-CCT)
- Czas reperfuzji
- IABP , ECMO

Badane czynniki pooperacyjne to:

- Parametry laboratoryjne: Hb, Hct, PLT, WBC, glukoza, NT proBNP, TnI, CK-MB mass, Kreatynina, GFR, mocznik.
- IABP
- ECMO
- aminy katecholowe - dawka i czas podaży na OIOM
- zgon z przyczyn sercowych
- czas wentylacji mechanicznej

- czas do wypisania chorego z OIOM na oddział kardiologii
- czas do wypisania chorego do domu

Wskaźnik masy ciała (BMI body mass index) definiowano jako iloraz masy ciała (Kg) i kwadratu wzrostu (m), na podstawie pomiarów wykonanych przy przyjęciu do szpitala.

Niedowaga (<18.5 kg/m<sup>2</sup>), prawidłowa masa ciała (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), otyłość (> 30 kg/m<sup>2</sup>) według definicji zaproponowanych przez WHO. Choroby współistniejące definiowane były na podstawie kart wypisowych przy przyjęciu do szpitala.

Euroscore II wyliczany był przy przyjęciu na kalkulatorze znajdującym się na stronie [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org).

Ryzyko znieczulenia wg ASA były definiowane zgodnie z zaleceniami: ASA I do ASA III.

Wartości parametrów laboratoryjnych oceniane były na podstawie wyników otrzymanych przed zabiegiem oraz w dniu zabiegu i następujących dobach pooperacyjnych.

### **3.1.2 Postępowanie anestezyjologiczne**

Wszyscy pacjenci byli znieczulani według następującego protokołu:

- doustna premedykacja midazolamem 7,5 mg pół godziny do godziny przed zabiegiem
- dożylna indukcja znieczulenia za pomocą etomidatu 0,15 mg/kg m.c.; fentanylu 6-10 mcg/kg m.c., rocuronium 0,6-0,8 mg/kg m.c. - intubacja rurką intubacyjną z mankietem kobiety 7,5-8 mm, mężczyźni 8,5-9,5 mm.

- podtrzymanie znieczulenia ciągłym wlewem dożylnym propofolu 6-8 mg/kg/godz. oraz fentanylu 5-10 mcg/kg/godz. oraz frakcjonowane dawki rocuronium w dawce 0,15 mg/kg m.c. wg. wskazań TOF.
- wentylacja mechaniczna VCV, FiO<sub>2</sub> 50%, z monitorowaniem częstości i objętości oddechów oraz ciśnienia w drogach oddechowych, etCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>.
- monitorowanie hemodynamiczne: EKG (odprowadzenia II, V z oceną odcinka ST), krwawego pomiaru ciśnienia tętniczego za pomocą kaniuli założonej do tętnicy promieniowej, pomiarów HR, MAP, CI, CVP, PCWP, MPAP, Temp. oraz pochodnych wyliczonych z wzorów za pomocą cewnika Swan – Ganz’a założonego przez żyłę szyjną wewnętrzną
- podaż leków przez kaniulę założoną do VCS przez żyłę szyjną wewnętrzną/ żyłę podobojczykową
- pomiar temperatury przy pomocy termistora znajdującego się w cewniku Swan- Ganz’a.
- cewnikowanie pęcherza moczowego cewnikiem Foley’a w celu pomiaru diurezy godzinowej.
- dożylna profilaktyka antybiotykowa cefalosporyną I generacji stosowaną od indukcji co 8 godz. przez pierwsze 48 godz. po zabiegu.
- Kwas traneksamowy w dawce 2 g i.v. przed podaniem haparyny oraz 2 g podawane do CPB w czasie reperfuzji.
- stały wlew płynu 0,9% NaCl, Sterofundin ISO, PWE z szybkością 150 ml/ h.

### **3.1.3 Postępowanie chirurgiczne**

Wszyscy chorzy byli operowani przy użyciu krążenia pozaustrojowego po podaniu wstępnej dawki heparyny 3 mg/kg m.c. ACT powyżej 450". Kardioplegina krwista, zimna, wysokopotasowa, Del Nido. Objętość uzależniona od masy ciała chorego (10 ml/kg). Operacje przeprowadzono w normotermii.

## **Analiza statystyczna**

Zmienne ilościowo przedstawiono podając wartości średniej arytmetycznej oraz odchylenie standardowe.

### **Zastosowane metody**

#### ***Tabela 3-10***

Analizę zmiennych ilościowych (tj. wyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając średnią, odchylenie standardowe, medianę oraz kwartyle.

Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney'a.

#### ***Tabela 11***

Analizę zmiennych jakościowych (tj. niewyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach wykonano za pomocą testu chi-kwadrat (z korektą Yatesa) lub dokładnego testu Fishera tam, gdzie w tabelach pojawiały się niskie licznosci oczekiwane.

#### ***Ogólnie***

W analizie przyjęto poziom istotności 0,05. A więc wszystkie wartości p poniżej 0,05 interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach.

Do gromadzenia danych oraz wykonania wstępnych obliczeń wykorzystano arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel z pakietu Microsoft Office 2018, a analizę statystyczną wykonano w programie R, wersja 4.1.3.

Na stronie programu jest prośba o cytowanie go w ten sposób:

R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

## 4. WYNIKI BADAŃ

Ostatecznie do badania zakwalifikowano 47 chorych w grupie badanej (lewozymendanu) i 50 chorych w grupie kontrolnej (placebo).

**Tabela nr. 1**  
**Dane demograficzne**

	Grupa badana – levosimendanu N = 47	Grupa kontrolna – placebo N = 50
Wiek	66,51 ± 7,81	67,23 ± 7,5
Płeć	M/K 38/9 (19,1%)	M/K 38/12 (24%)
BMI	26 ± 6,2	27 ± 5,1
EF	27,39 ± 4,07	29,88 ± 4,01
EuroScore 2	4,2 ± 1,3	4,1 ± 2,1
POChP	21	18
HA	45	40
CHF	47	50
PNN III-V st.	10	12
DM t II	10	14

## Tabela nr 2

### Rodzaj zabiegu operacyjnego

	Grupa badana – levosimendanu N = 47	Grupa kontrolna – placebo N = 50
CABG	35	37
CABG i MVPlast	5	7
CABG i MVR	7	6
Ilość pomostów	3 (1-4)	2 (1-3)



## Tabela nr 3

### Dane operacyjne

Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

Czas reperfuzji był istotnie dłuższy w grupie kontrolnej.

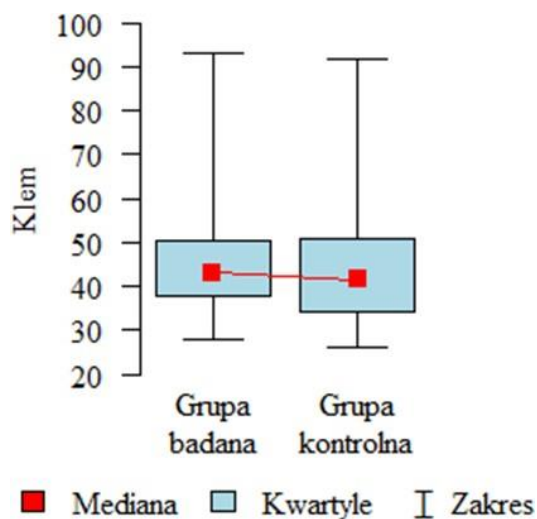
Parametr	Grupa		p
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)	
Klem	śr±SD	46,23±15,47	p=0,455
	mediana	43	
	kwartyle	38 - 50,5	
Reper	śr±SD	18,28±4,39	p<0,001 *
	mediana	18	
	kwartyle	15 - 21	

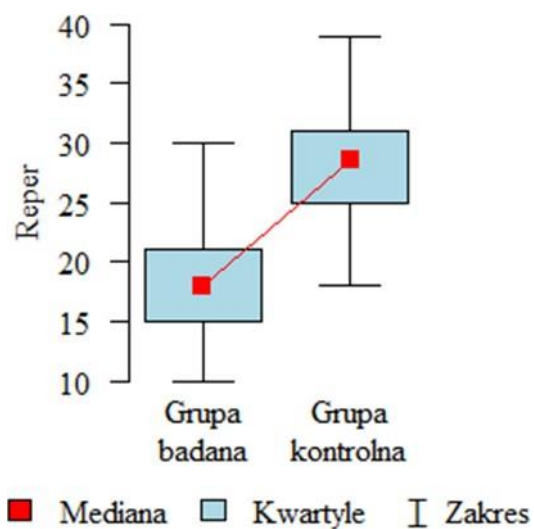
p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )

Klem – CCT- czas zakleszczenia aorty w minutach

Reper – czas reperfuzji w minutach

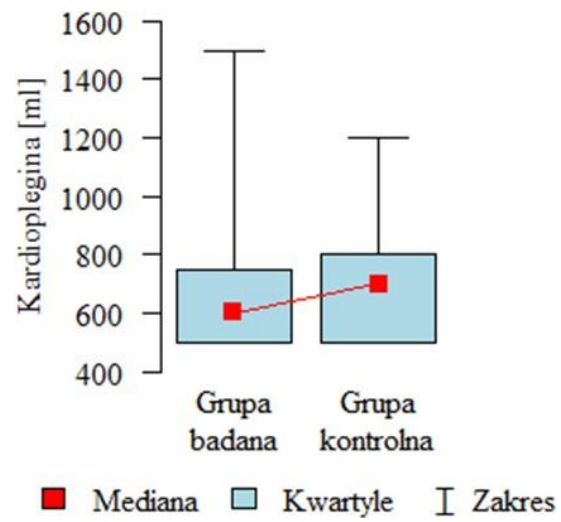
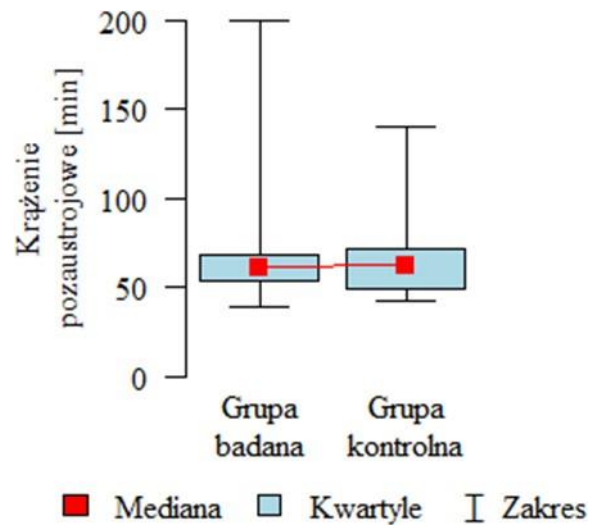




Różnice nieistotne statystycznie (wszystkie  $p > 0,05$ )

Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
Krążenie pozaustrojowe [min]	śr±SD	66,32±28,56	66,8±23,98	p=0,823
	mediana	61	62	
	kwartyle	53 - 68	49,5 - 72	
Kardioplegina [ml]	śr±SD	674,47±197,23	695±203,6	p=0,692
	mediana	600	700	
	kwartyle	500 - 750	500 - 800	

p - test Manna-Whitney'a



## Tabela nr 4

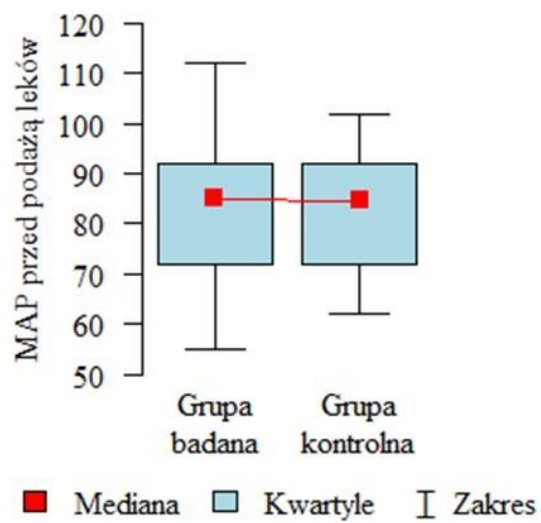
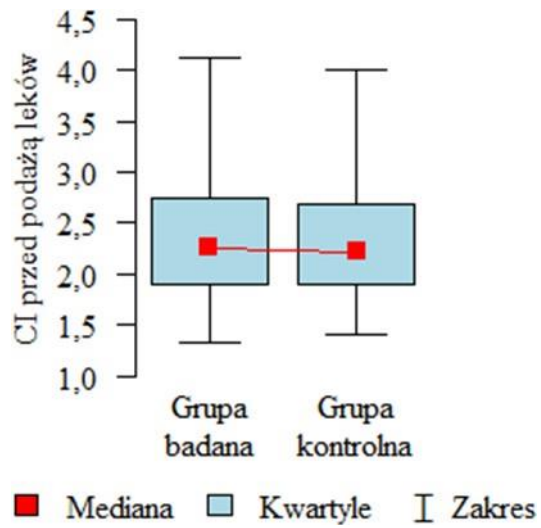
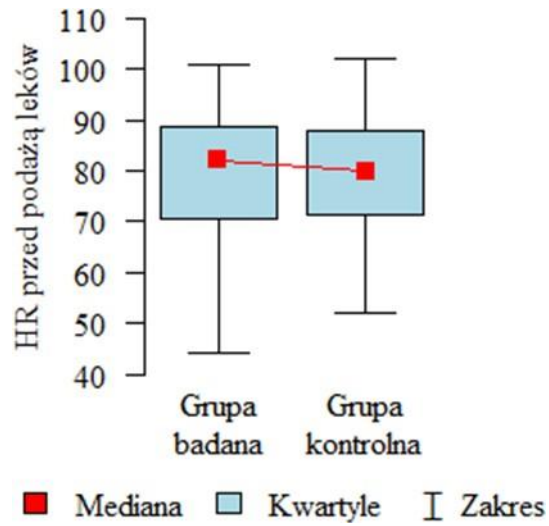
### Dane hemodynamiczne

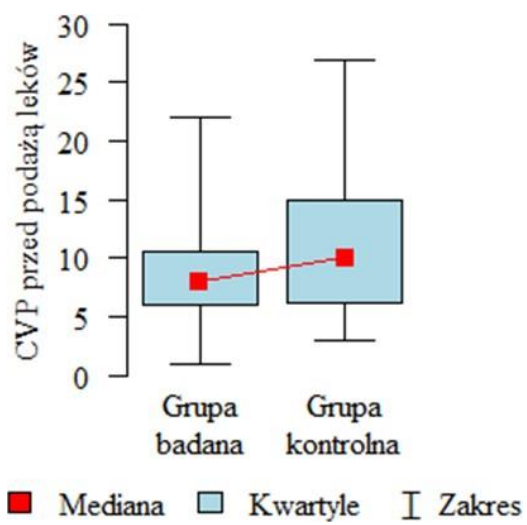
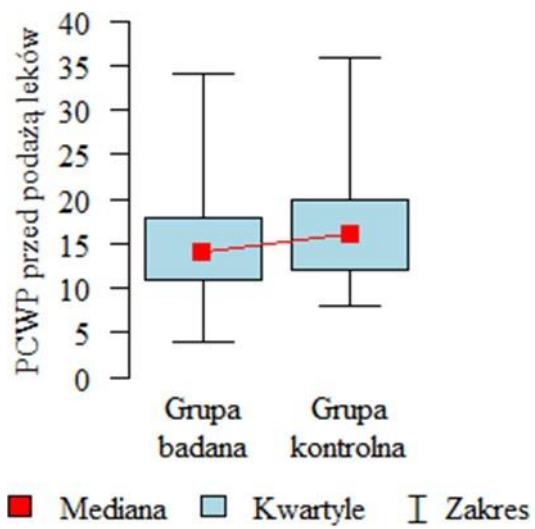
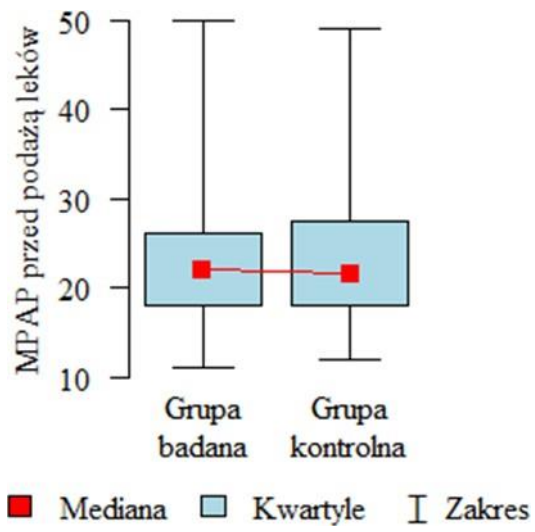
#### Przed podaniem leków

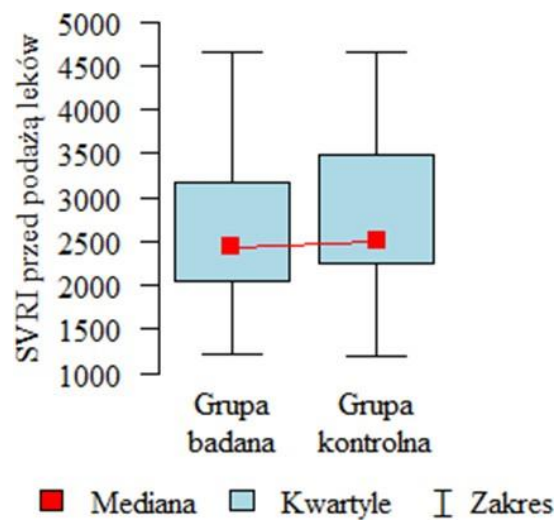
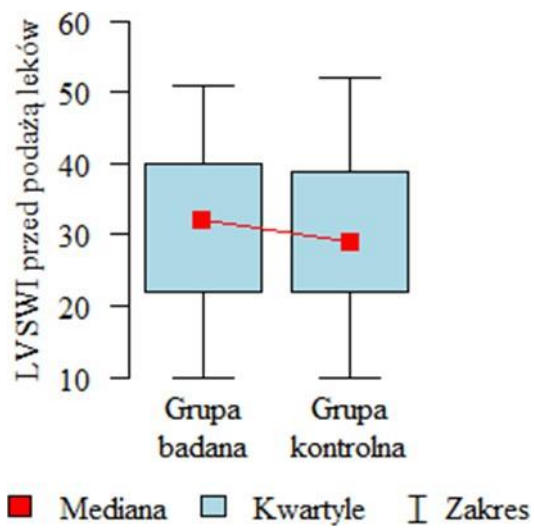
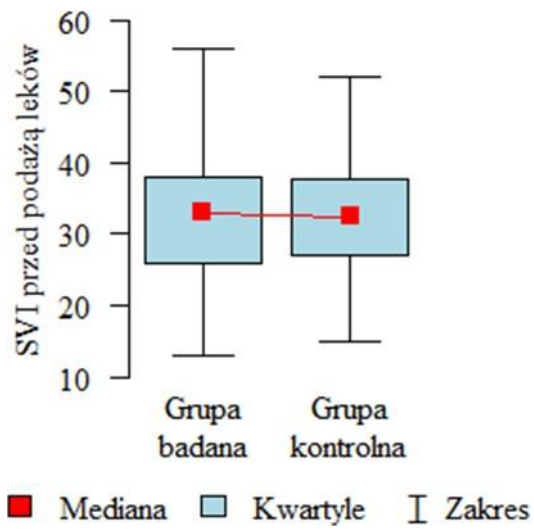
Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

- CVP przed podażą leków było istotnie wyższe w grupie kontrolnej.

Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
HR przed podażą leków	śr±SD	79,45±13,25	80,42±11,91	p=0,798
	mediana	82	80	
	kwartyle	70,5 - 88,5	71,25 - 88	
CI przed podażą leków	śr±SD	2,38±0,63	2,35±0,6	p=0,874
	mediana	2,26	2,22	
	kwartyle	1,9 - 2,75	1,9 - 2,69	
MAP przed podażą leków	śr±SD	82,38±13,9	81,92±12,46	p=0,931
	mediana	85	84,5	
	kwartyle	72 - 92	72 - 92	
MPAP przed podażą leków	śr±SD	23,28±8,32	23,62±9,03	p=0,879
	mediana	22	21,5	
	kwartyle	18 - 26	18 - 27,5	
PCWP przed podażą leków	śr±SD	15,19±6,13	17,42±8,11	p=0,3
	mediana	14	16	
	kwartyle	11 - 18	12 - 20	
CVP przed podażą leków	śr±SD	8,13±4,25	11,68±6,33	p=0,008 *
	mediana	8	10	
	kwartyle	6 - 10,5	6,25 - 15	
SVI przed podażą leków	śr±SD	32,91±9,2	32,4±8,4	p=0,778
	mediana	33	32,5	
	kwartyle	26 - 38	27 - 37,75	
LVSWI przed podażą leków	śr±SD	30,74±11,21	28,94±10,77	p=0,427
	mediana	32	29	
	kwartyle	22 - 40	22 - 38,75	
SVRI przed podażą leków	śr±SD	2752,13±904,56	2835,06±865,34	p=0,525
	mediana	2433	2507,5	
	kwartyle	2055 - 3179,5	2243,75 - 3498,25	







## Po podaniu leku lub placebo po 12 godzinach

Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

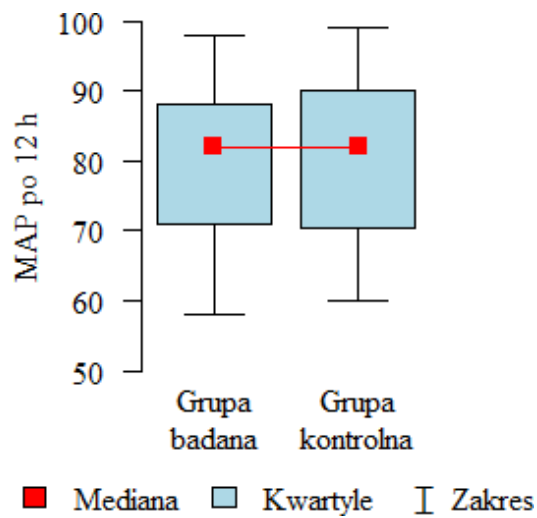
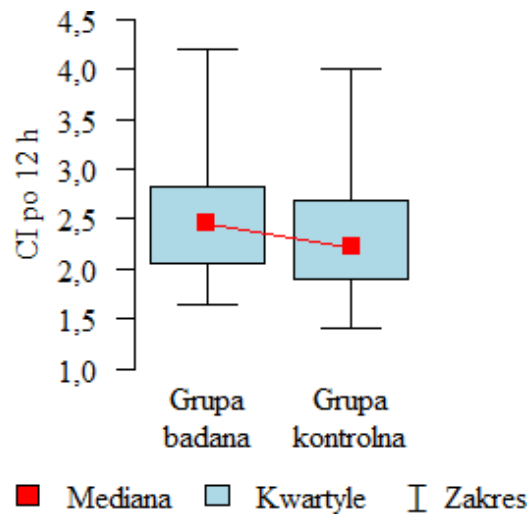
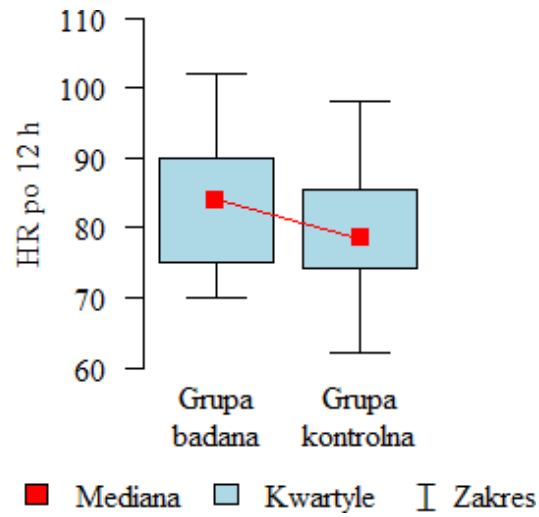
- SVI po 12 h było istotnie wyższe w grupie badanej.
- PCWP, CVP i SVRI po 12 h były istotnie wyższe w grupie kontrolnej.

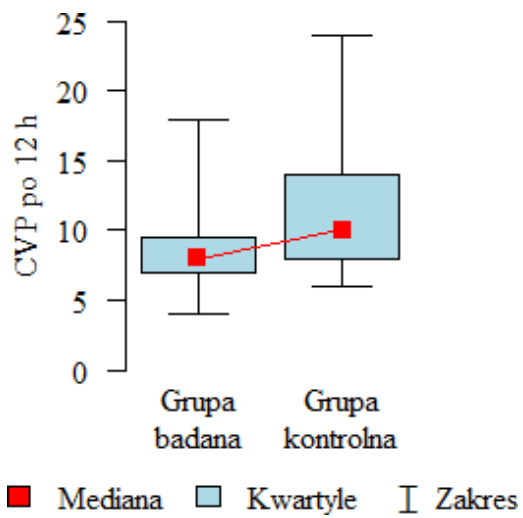
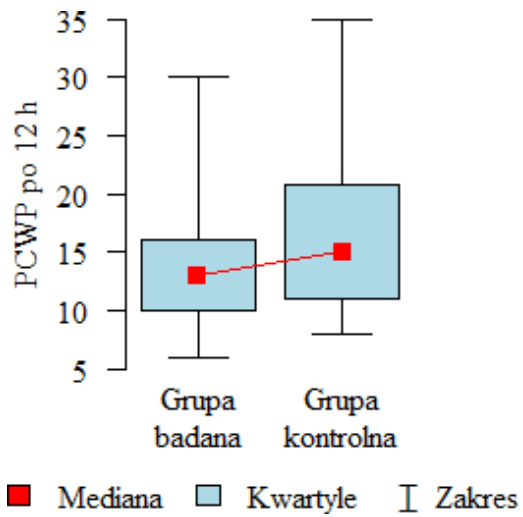
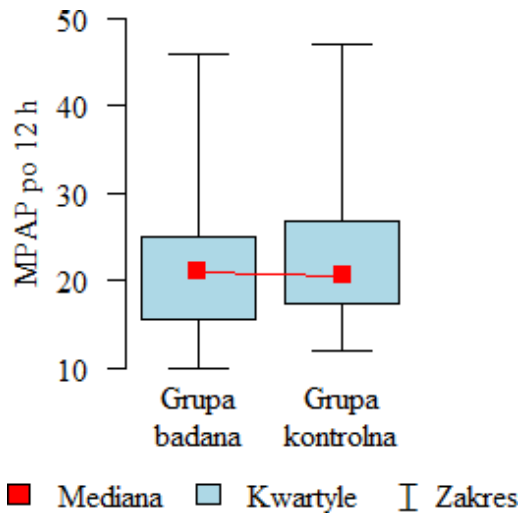
Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
HR po 12 h	śr±SD	83,3±8,58	80,4±8,67	p=0,141
	mediana	84	78,5	
	kwartyle	75 - 90	74,25 - 85,5	
CI po 12 h	śr±SD	2,53±0,58	2,35±0,6	p=0,094
	mediana	2,45	2,22	
	kwartyle	2,05 - 2,83	1,9 - 2,69	
MAP po 12 h	śr±SD	79,43±10,62	80,94±11,7	p=0,479
	mediana	82	82	
	kwartyle	71 - 88	70,5 - 90	
MPAP po 12 h	śr±SD	21,68±7,82	23,1±8,33	p=0,595
	mediana	21	20,5	
	kwartyle	15,5 - 25	17,25 - 26,75	
PCWP po 12 h	śr±SD	13,87±5,3	17,28±7,72	p=0,034 *
	mediana	13	15	
	kwartyle	10 - 16	11 - 20,75	
CVP po 12 h	śr±SD	8,64±2,46	11,44±4,89	p=0,007 *
	mediana	8	10	
	kwartyle	7 - 9,5	8 - 14	
SVI po 12 h	śr±SD	36,77±7,6	32,44±7,8	p=0,009 *
	mediana	36	31	
	kwartyle	31 - 40,5	27 - 38	
LVSWI po 12 h	śr±SD	31,19±11,01	29,28±10,62	p=0,372
	mediana	33	29,5	
	kwartyle	22 - 40,5	21 - 38	
SVRI po 12 h	śr±SD	2332,21±759,26	2692,62±742,08	p=0,009 *
	mediana	2164	2473,5	
	kwartyle	1656 - 2759,5	2145,25 - 3226,25	

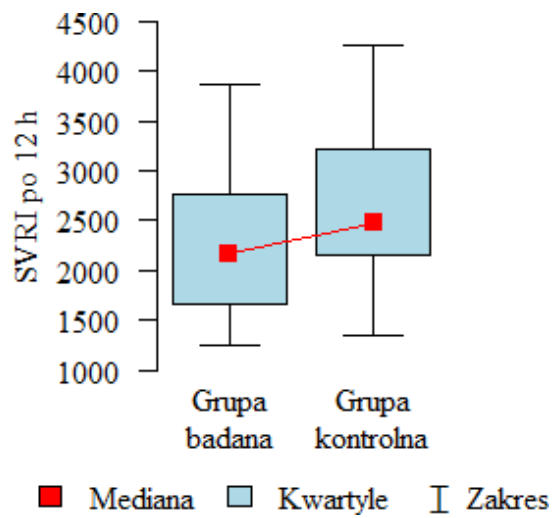
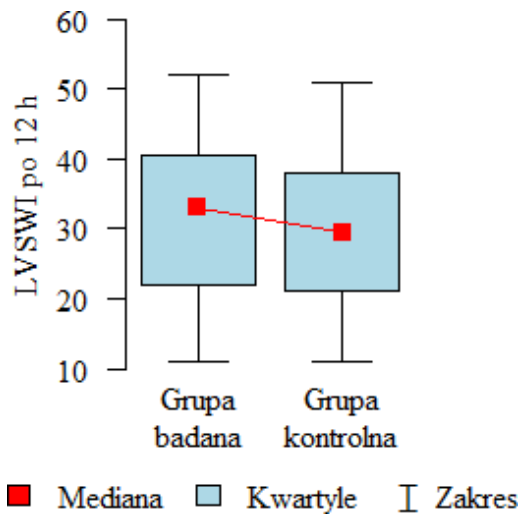
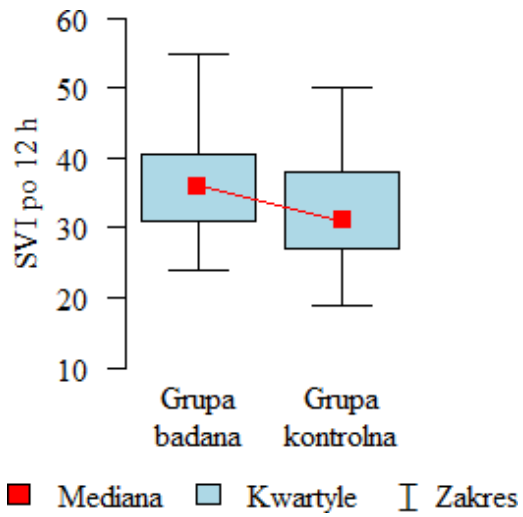
p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )









## Po zabiegu operacyjnym

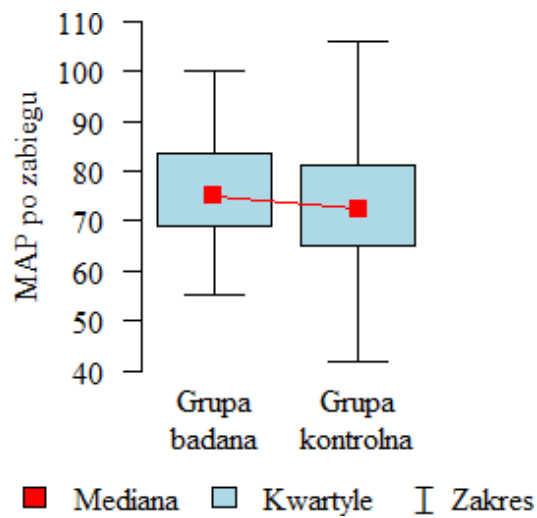
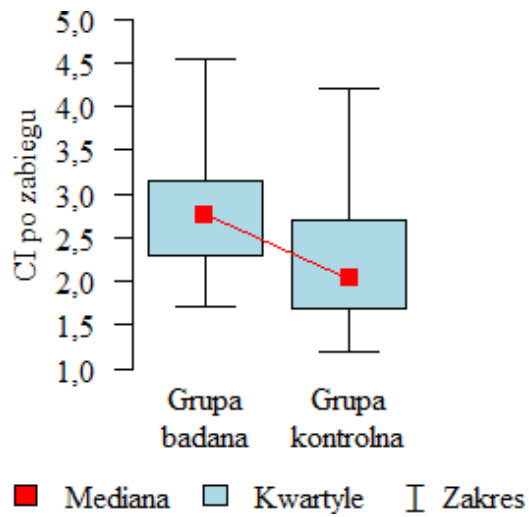
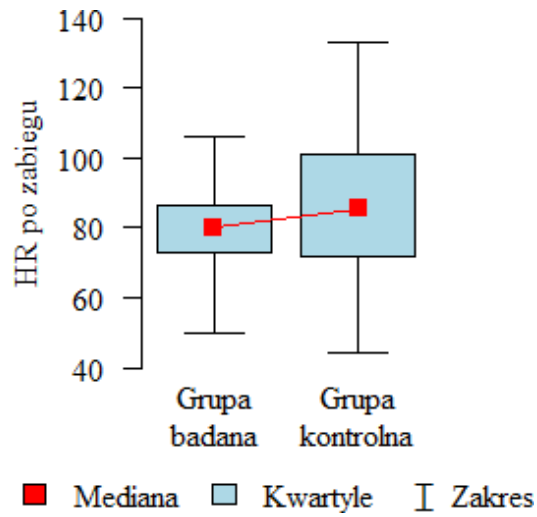
Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

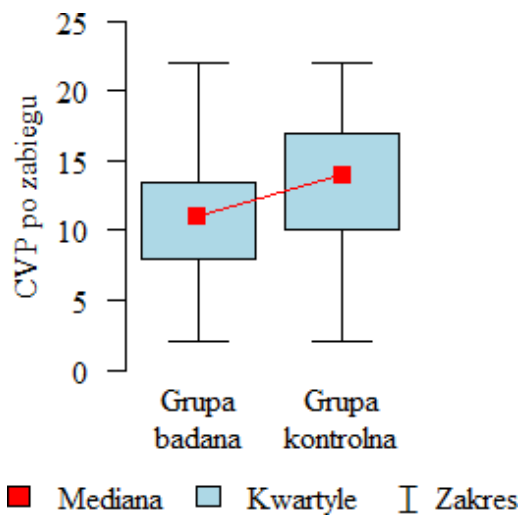
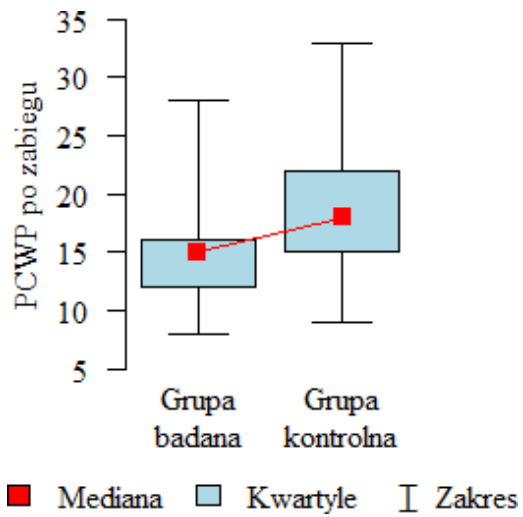
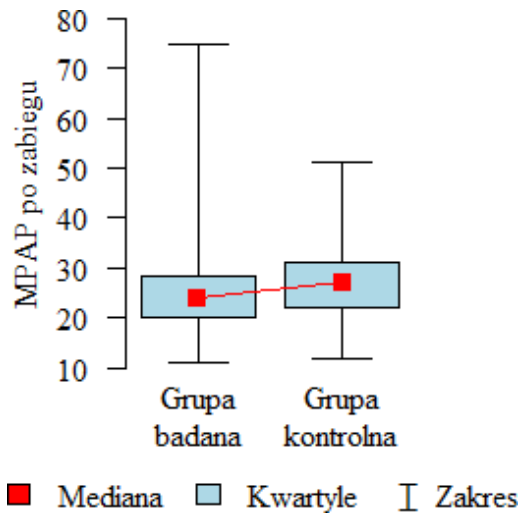
- CI po zabiegu było istotnie wyższe w grupie badanej.
- PCWP, CVP i SVRI po zabiegu były istotnie wyższe w grupie kontrolnej.

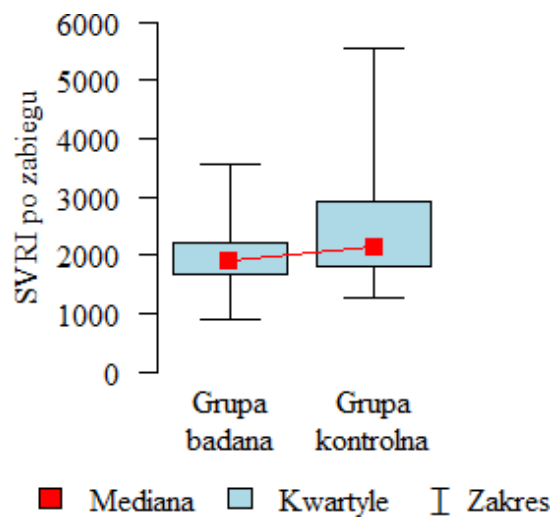
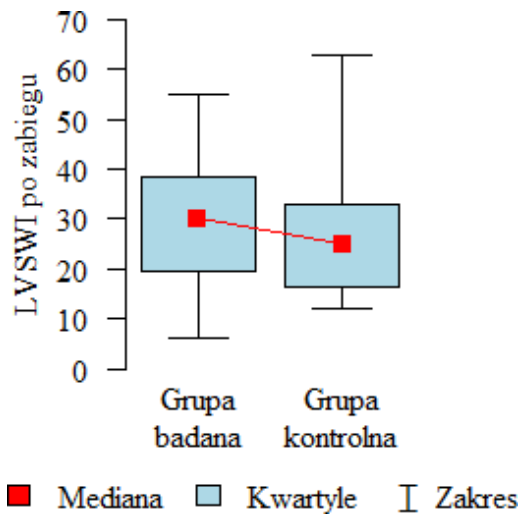
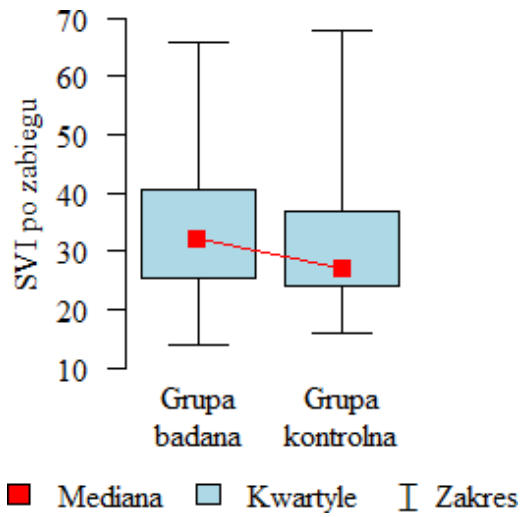
Parametr	Grupa		p
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)	
HR po zabiegu	śr±SD	80,85±12,47	p=0,215
	mediana	80	
	kwartyle	73 - 86,5	
CI po zabiegu	śr±SD	2,77±0,6	p=0,001 *
	mediana	2,76	
	kwartyle	2,3 - 3,15	
MAP po zabiegu	śr±SD	76,19±9,77	p=0,331
	mediana	75	
	kwartyle	69 - 83,5	
MPAP po zabiegu	śr±SD	24,98±9,57	p=0,097
	mediana	24	
	kwartyle	20 - 28,5	
PCWP po zabiegu	śr±SD	14,47±3,94	p<0,001 *
	mediana	15	
	kwartyle	12 - 16	
CVP po zabiegu	śr±SD	10,81±3,89	p=0,002 *
	mediana	11	
	kwartyle	8 - 13,5	
SVI po zabiegu	śr±SD	33,51±12,97	p=0,277
	mediana	32	
	kwartyle	25,5 - 40,5	
LVSWI po zabiegu	śr±SD	29,49±11,82	p=0,138
	mediana	30	
	kwartyle	19,5 - 38,5	
SVRI po zabiegu	śr±SD	2027,21±646,35	p=0,015 *
	mediana	1901	
	kwartyle	1660 - 2215,5	

p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )







## Doba 1 po zabiegu

Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

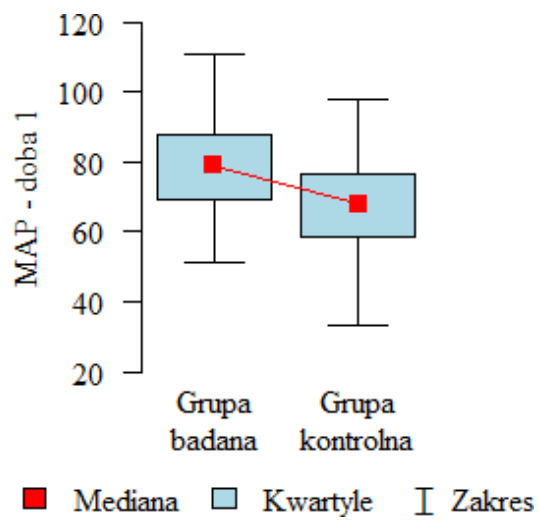
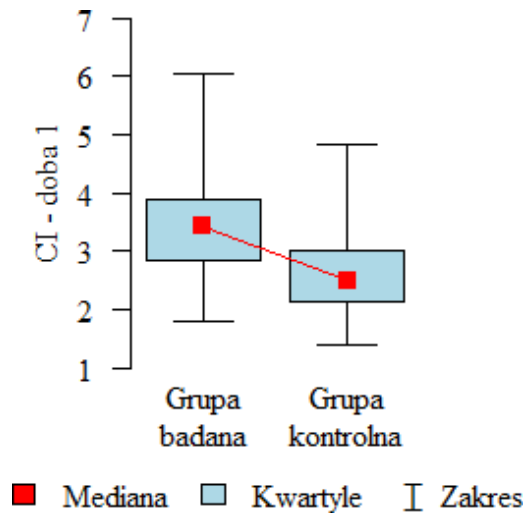
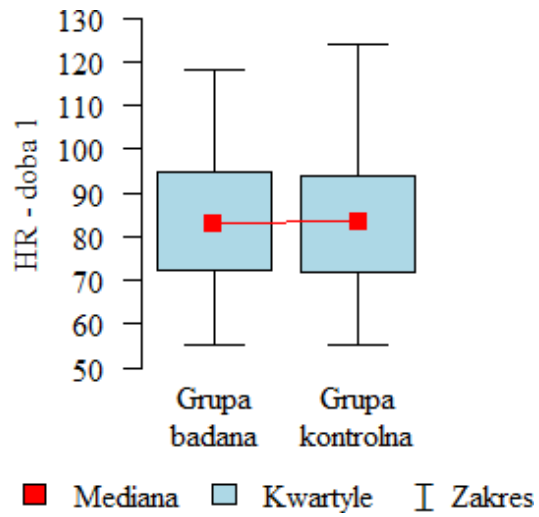
- CI, MAP, SVI i LVSWI w 1. dobie były istotnie wyższe w grupie badanej.

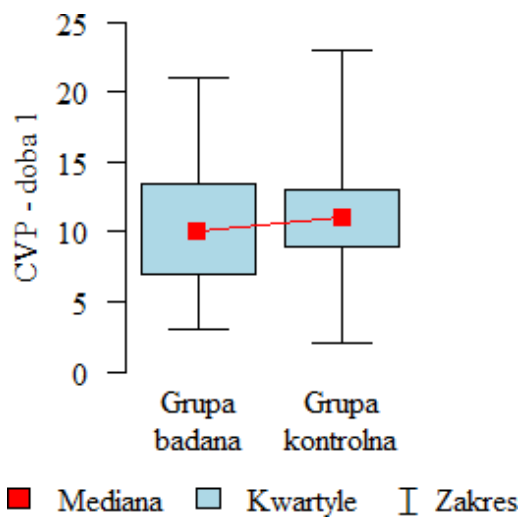
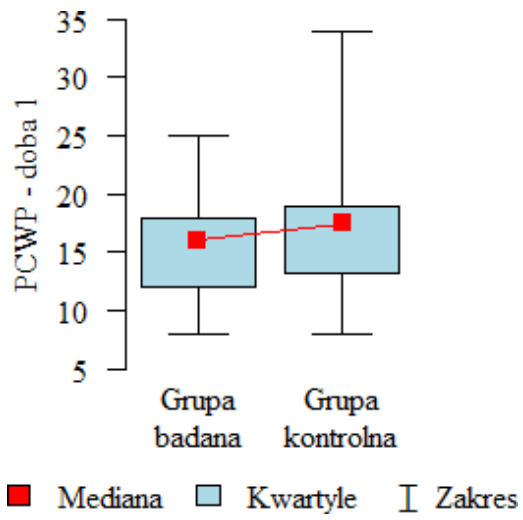
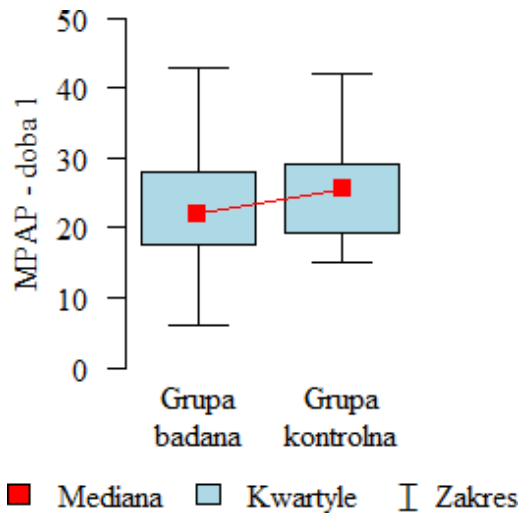
Parametr		Grupa		p
		Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)	
HR - doba 1	śr±SD	85,13±16,32	83,34±15,38	p=0,66
	mediana	83	83,5	
	kwartyle	72,5 - 95	72 - 94	
CI - doba 1	śr±SD	3,42±0,82	2,58±0,7	p<0,001 *
	mediana	3,42	2,5	
	kwartyle	2,83 - 3,9	2,12 - 3	
MAP - doba 1	śr±SD	79,3±12,52	67,9±13,81	p<0,001 *
	mediana	79	68	
	kwartyle	69 - 88	58,5 - 76,75	
MPAP - doba 1	śr±SD	22,81±7,68	25,14±6,93	p=0,102
	mediana	22	25,5	
	kwartyle	17,5 - 28	19,25 - 29	
PCWP - doba 1	śr±SD	15,34±4,32	17,62±5,82	p=0,088
	mediana	16	17,5	
	kwartyle	12 - 18	13,25 - 19	
CVP - doba 1	śr±SD	10,47±4,64	11,28±4,42	p=0,292
	mediana	10	11	
	kwartyle	7 - 13,5	9 - 13	
SVI - doba 1	śr±SD	36,55±9,46	31,66±8,22	p=0,014 *
	mediana	36	32	
	kwartyle	29 - 43	24,25 - 37	
LVSWI - doba 1	śr±SD	30,66±8,55	26,8±11,89	p=0,034 *
	mediana	29	25	
	kwartyle	25,5 - 34	18 - 35,5	
SVRI - doba 1	śr±SD	2043,02±740,07	2244,52±955,39	p=0,404
	mediana	1890	2052	
	kwartyle	1454 - 2470	1643,5 - 2882,5	

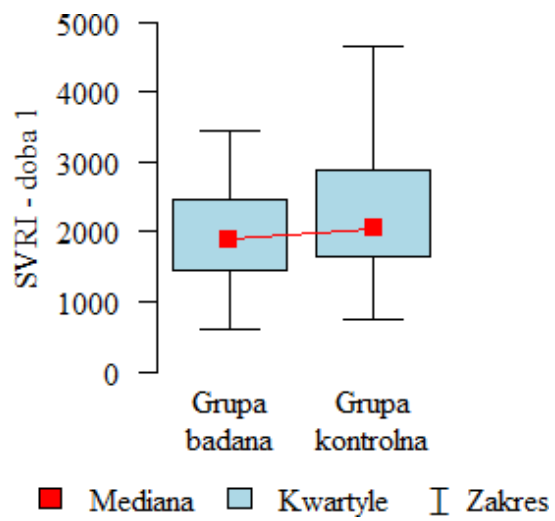
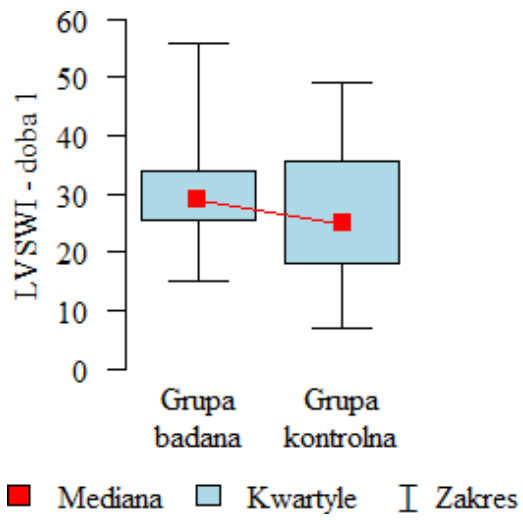
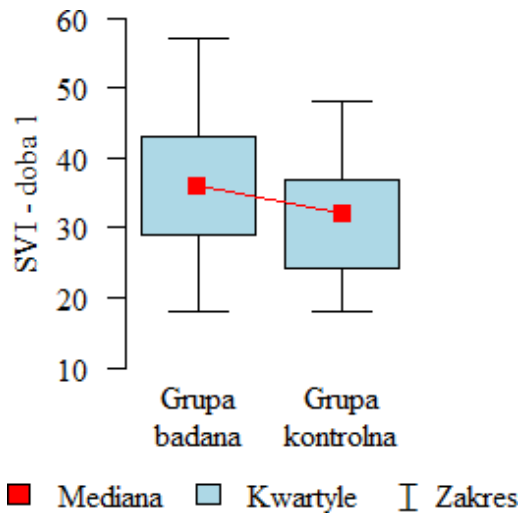
p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )









## Doba 2 po zabiegu

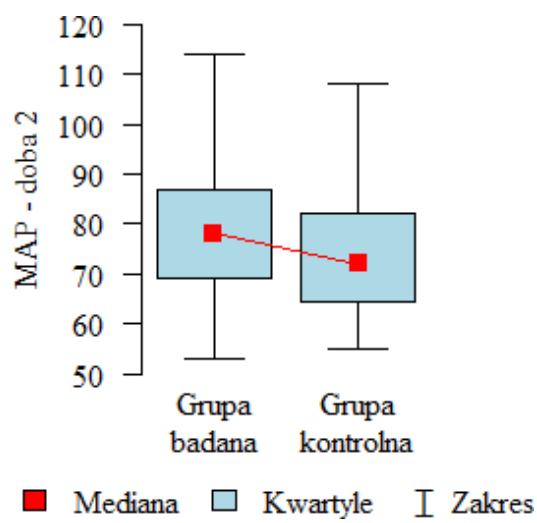
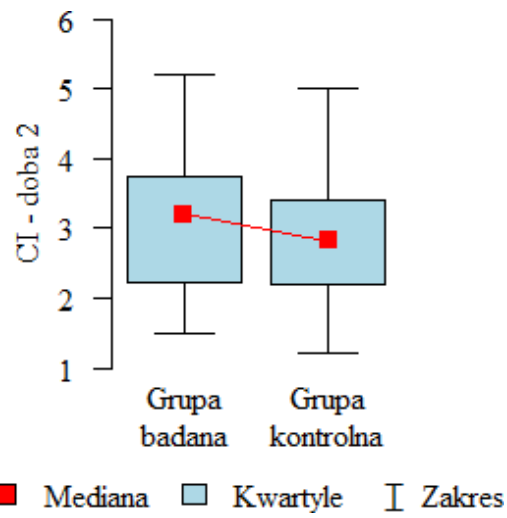
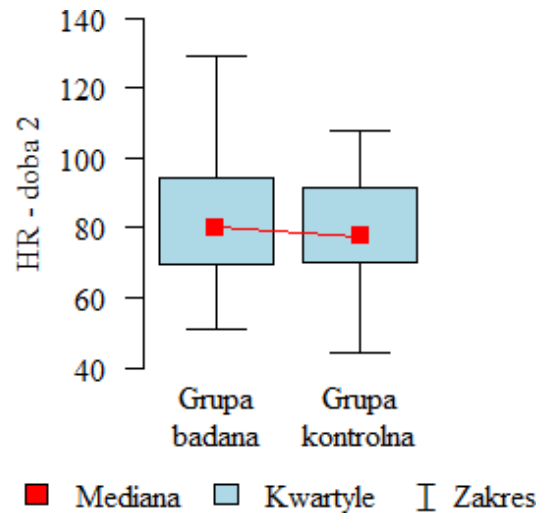
Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

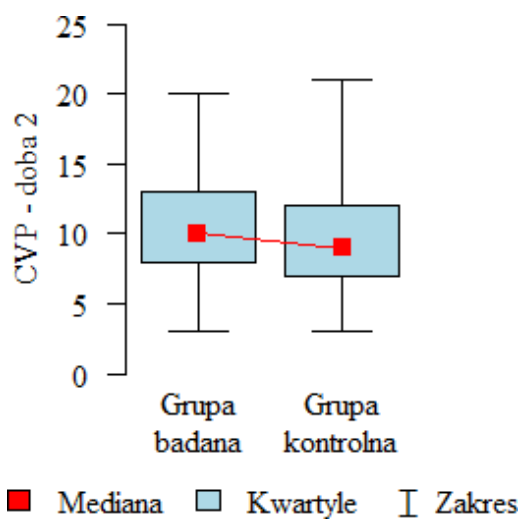
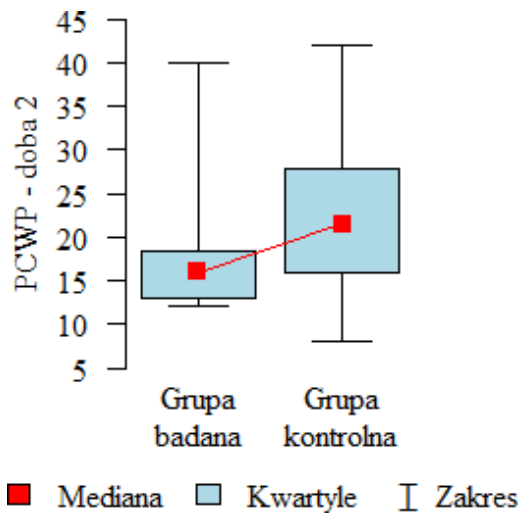
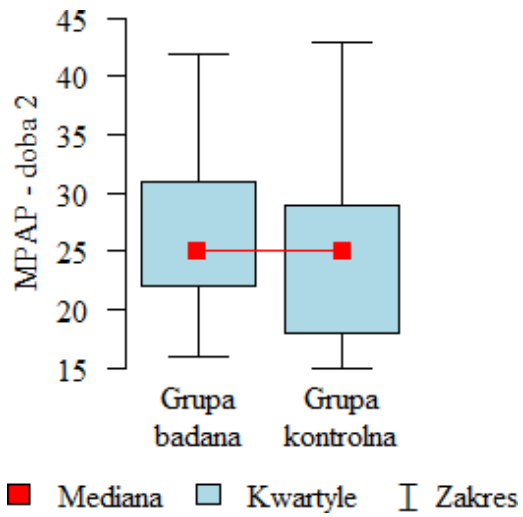
- LVSWI w 2. dobie było istotnie wyższe w grupie badanej.
- PCWP w 2. dobie było istotnie wyższe w grupie kontrolnej.

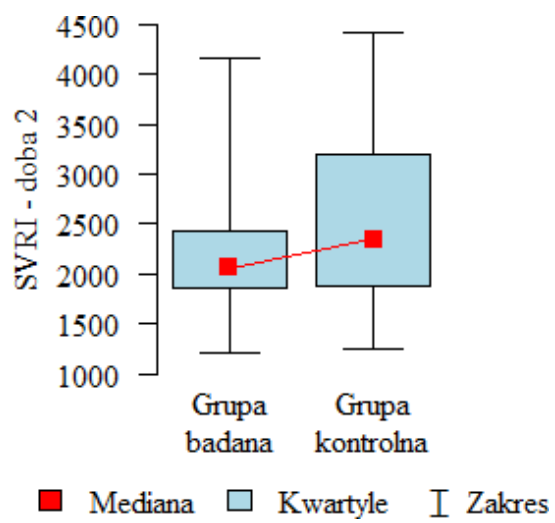
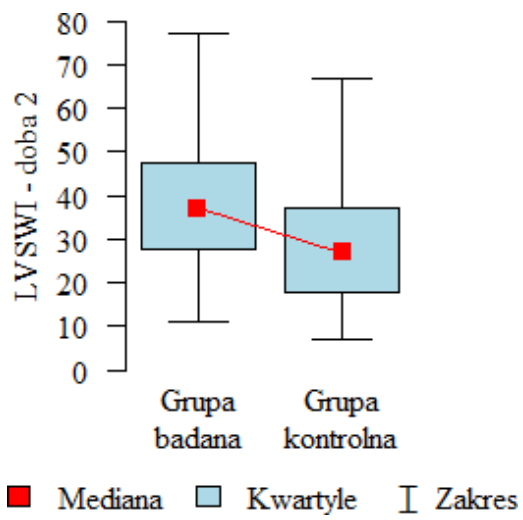
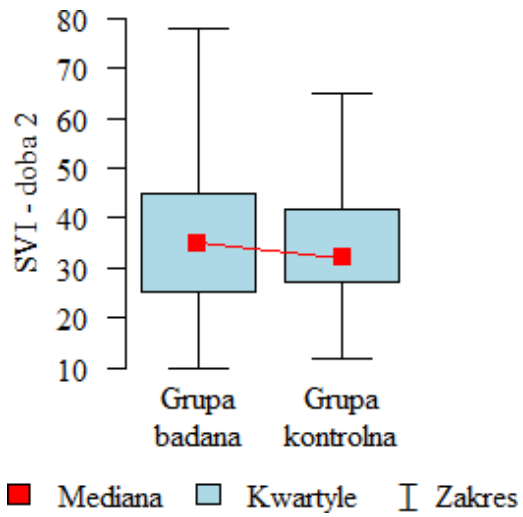
Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
HR - doba 2	śr±SD	83,66±19,26	79,68±15,07	p=0,578
	mediana	80	77,5	
	kwartyle	69,5 - 94,5	70,25 - 91,75	
CI - doba 2	śr±SD	3,09±0,94	2,82±0,9	p=0,175
	mediana	3,2	2,83	
	kwartyle	2,23 - 3,74	2,2 - 3,41	
MAP - doba 2	śr±SD	78,45±13,99	74,26±12,01	p=0,117
	mediana	78	72	
	kwartyle	69 - 87	64,25 - 82	
MPAP - doba 2	śr±SD	26,64±6,65	25,32±7,72	p=0,283
	mediana	25	25	
	kwartyle	22 - 31	18 - 29	
PCWP - doba 2	śr±SD	17,64±6,37	22,22±9,08	p=0,006 *
	mediana	16	21,5	
	kwartyle	13 - 18,5	16 - 27,75	
CVP - doba 2	śr±SD	10,81±3,8	9,66±3,94	p=0,118
	mediana	10	9	
	kwartyle	8 - 13	7 - 12	
SVI - doba 2	śr±SD	38±16,55	32,72±11,29	p=0,252
	mediana	35	32	
	kwartyle	25 - 45	27 - 41,75	
LVSWI - doba 2	śr±SD	37,11±15,39	27,82±13,9	p=0,003 *
	mediana	37	27	
	kwartyle	27,5 - 47,5	18 - 37	
SVRI - doba 2	śr±SD	2162,7±593,51	2510,54±912,89	p=0,09
	mediana	2056	2342,5	
	kwartyle	1859,5 - 2429,5	1871 - 3197,5	

p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )







## Tabela nr 5

### Dawka oraz czas stosowania leków inotropowych

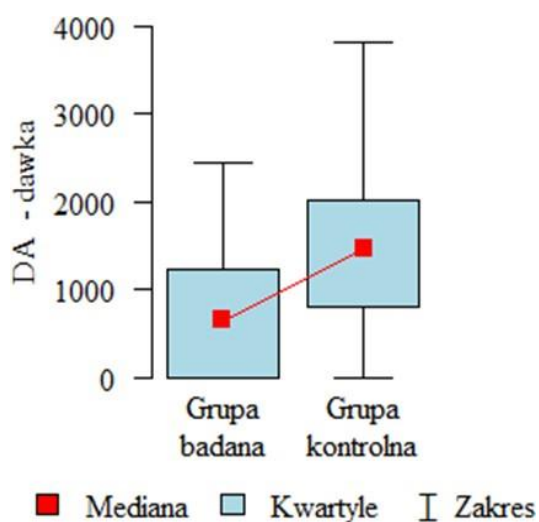
Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

-Dawki DA, Lev i Adr były istotnie większe w grupie kontrolnej.

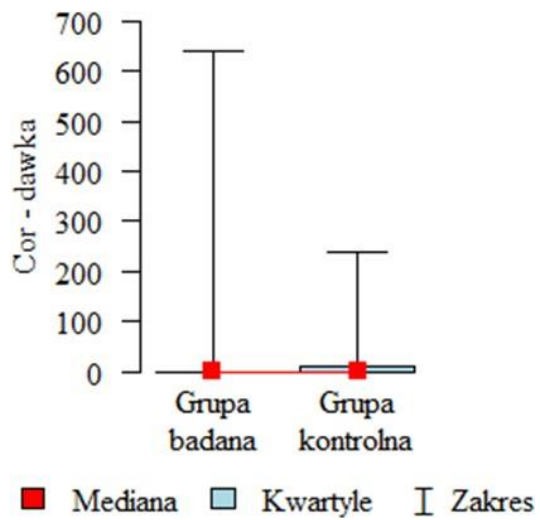
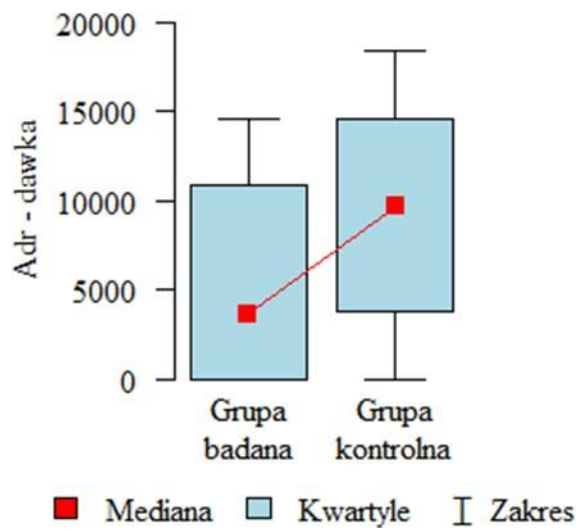
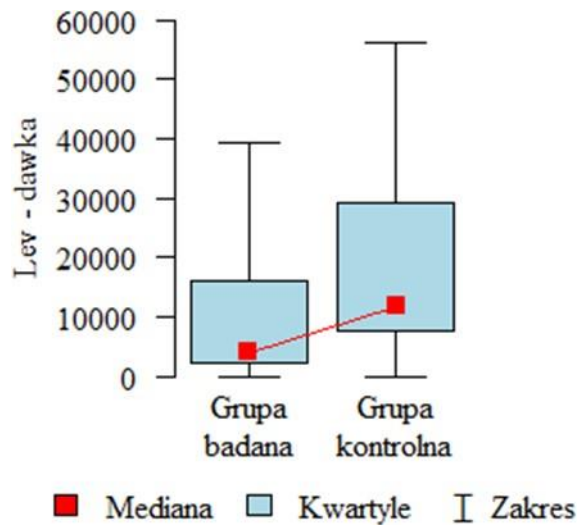
Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
DA - dawka	śr±SD	681,66±668,27	1476,68±831,89	p<0,001 *
	mediana	650	1459	
	kwartyle	0 - 1218	791 - 2026	
Lev - dawka	śr±SD	10921,34±12832,42	19283,8±16264,24	p=0,003 *
	mediana	3920	11740	
	kwartyle	2322,5 - 15900	7660 - 29220	
Adr - dawka	śr±SD	5108,09±4921,32	9176,8±6453,67	p=0,001 *
	mediana	3620	9660	
	kwartyle	0 - 10810	3800 - 14615	
Cor - dawka	śr±SD	26,38±97,08	21,8±49,27	p=0,49
	mediana	0	0	
	kwartyle	0 - 0	0 - 10	
DTX - dawka	śr±SD	230,13±376,88	282,96±393,94	p=0,486
	mediana	0	0	
	kwartyle	0 - 459	0 - 625	

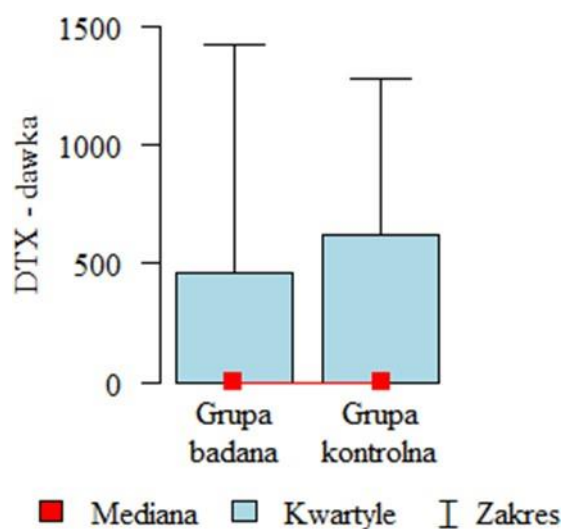
p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )









### Czas podaży

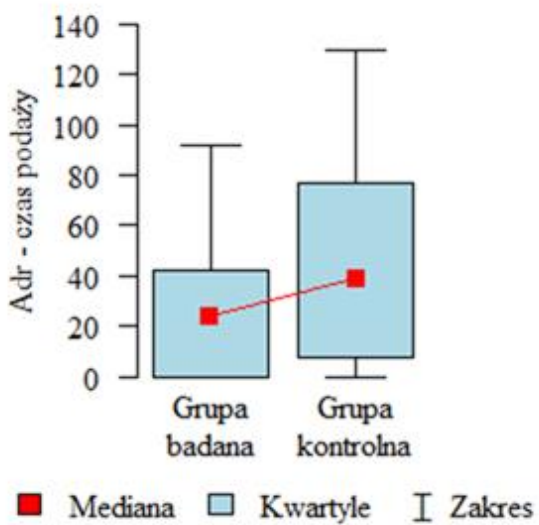
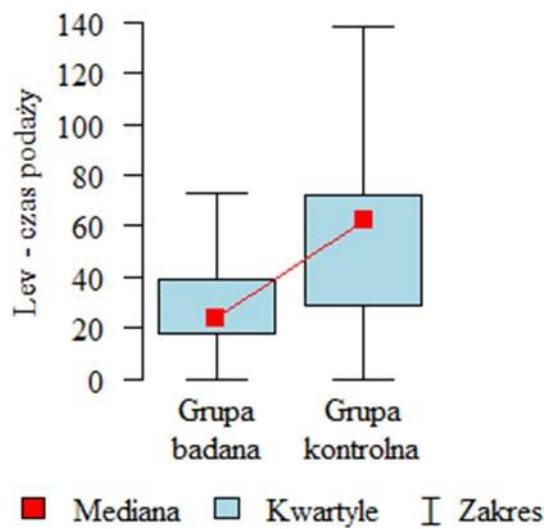
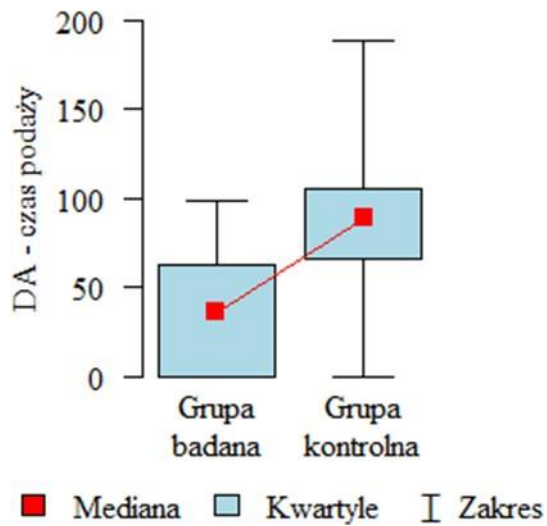
Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

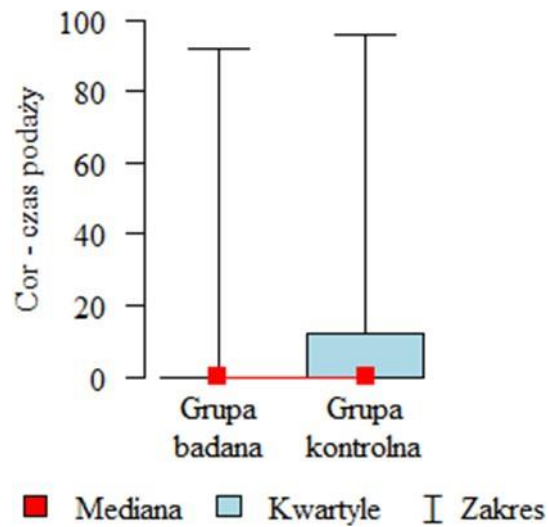
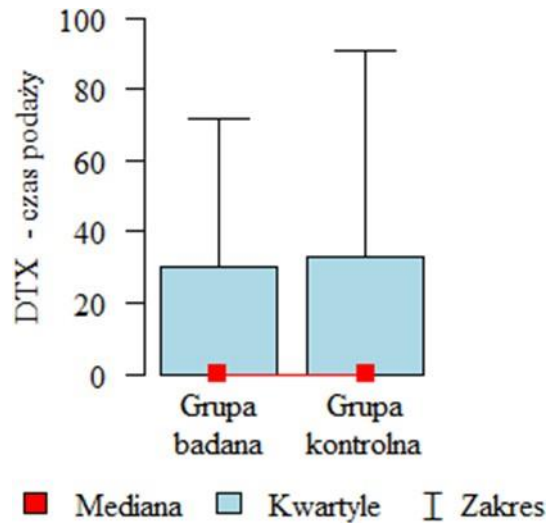
- Okres podawania DA, Lev i Adr był istotnie większy w grupie kontrolnej.

Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
DA - czas podaży	śr±SD	36,91±33,4	86,44±46,86	$p < 0,001$ *
	mediana	36	88,5	
	kwartyle	0 - 63	65,75 - 105,75	
Lev - czas podaży	śr±SD	28,96±16,61	58,66±32,4	$p < 0,001$ *
	mediana	24	62	
	kwartyle	18 - 39	29 - 72	
Adr - czas podaży	śr±SD	26,13±25,93	44,1±37,78	$p = 0,021$ *
	mediana	24	39	
	kwartyle	0 - 42,5	7,25 - 77	
DTX - czas podaży	śr±SD	15,17±23,71	18,04±26,42	$p = 0,608$
	mediana	0	0	
	kwartyle	0 - 30	0 - 32,75	
Cor - czas podaży	śr±SD	10,68±24,29	11,4±22,59	$p = 0,352$
	mediana	0	0	
	kwartyle	0 - 0	0 - 12	

p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )





## Tabela nr 6

### Morfologia

Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

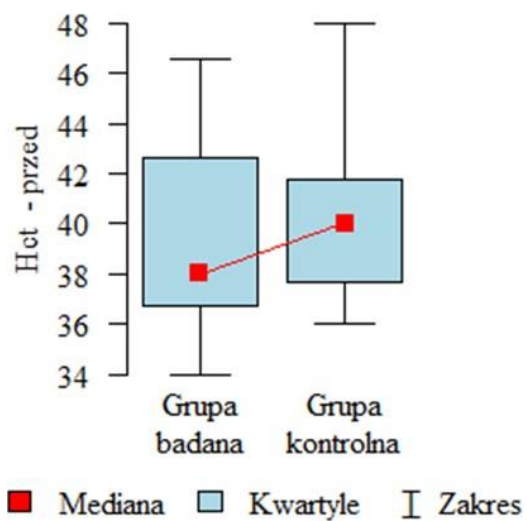
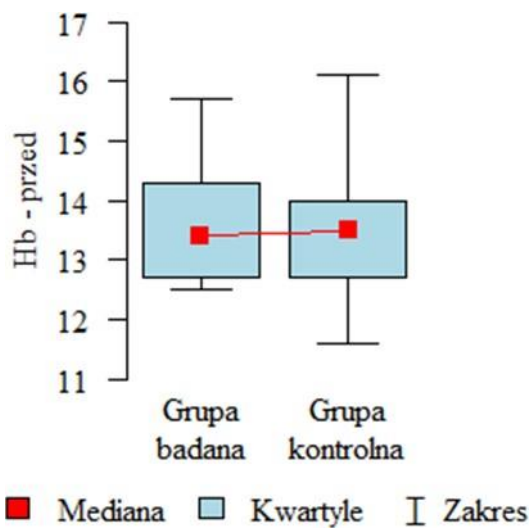
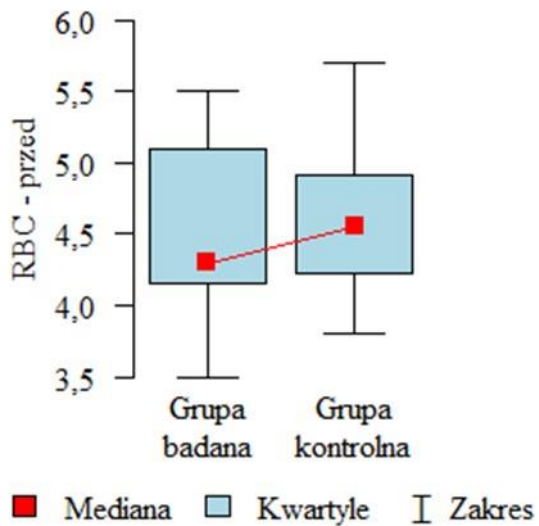
- RBC – po zabiegu , Hb – po zabiegu, Hb - 1d, Hct - 1d i Hb - 2d były istotnie wyższe w grupie badanej.
- Hct - przed zabiegiem był istotnie większy w grupie kontrolnej.

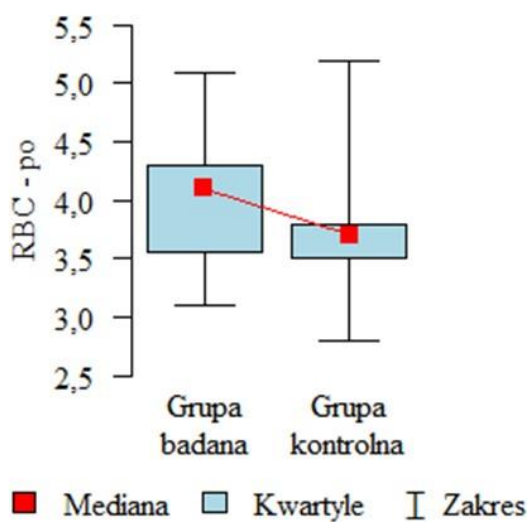
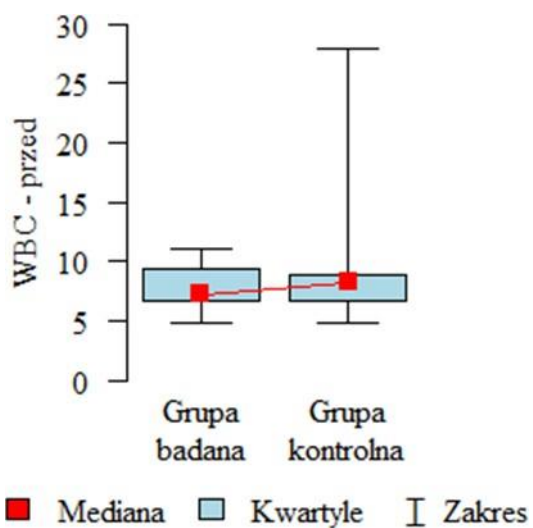
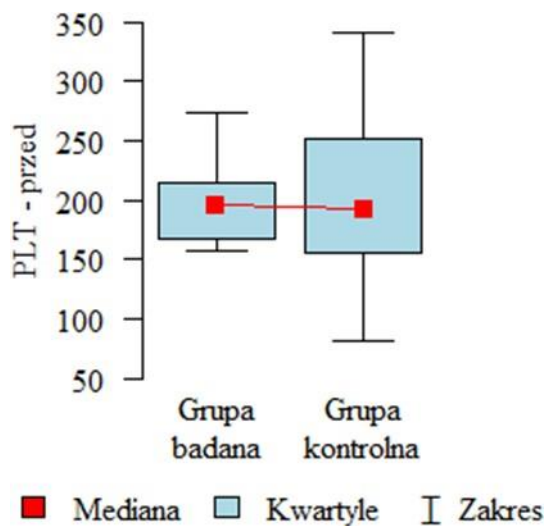
Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
RBC - przed	śr±SD	4,58±0,54	4,6±0,51	p=0,591
	mediana	4,3	4,55	
	kwartyle	4,15 - 5,1	4,23 - 4,92	
Hb - przed	śr±SD	13,59±1,02	13,54±1,06	p=0,853
	mediana	13,4	13,5	
	kwartyle	12,7 - 14,3	12,7 - 14	
Hct - przed	śr±SD	39,3±4	40,71±3,87	p=0,015 *
	mediana	38	40	
	kwartyle	36,7 - 42,6	37,7 - 41,75	
PLT - przed	śr±SD	196,98±33,25	201,16±64,12	p=0,795
	mediana	196	192	
	kwartyle	167,5 - 214	156 - 251,75	
WBC - przed	śr±SD	7,61±1,62	9,59±5,84	p=0,164
	mediana	7,2	8,2	
	kwartyle	6,6 - 9,3	6,7 - 8,8	
RBC - po	śr±SD	4,03±0,63	3,75±0,57	p=0,014 *
	mediana	4,1	3,7	
	kwartyle	3,55 - 4,3	3,5 - 3,8	
Hb - po	śr±SD	11,98±1,58	10,67±2,43	p=0,006 *
	mediana	12,2	10,7	
	kwartyle	10,45 - 12,9	10 - 12,15	
Hct - po	śr±SD	33,84±4,97	33,17±4,35	p=0,905
	mediana	33,6	32	
	kwartyle	29,3 - 36	31 - 35	
PLT - po	śr±SD	191,11±45,99	176,5±60,22	p=0,171
	mediana	181	172,5	
	kwartyle	166,5 - 199	122,25 - 225,25	
WBC - po	śr±SD	13,41±6,14	14,27±5,2	p=0,335
	mediana	10,8	14,3	
	kwartyle	9,2 - 18,4	10,3 - 17,5	
RBC - 1d	śr±SD	3,68±0,63	3,62±0,94	p=0,052

Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
	mediana	3,8	3,3	
	kwartyle	2,9 - 4,25	3,2 - 3,6	
Hb - 1d	śr±SD	11,27±1,84	9,9±2,2	p=0,012 *
	mediana	11,7	10	
	kwartyle	9,05 - 12,95	9,2 - 10,7	
Hct - 1d	śr±SD	32,64±5,38	30,07±4,06	p=0,005 *
	mediana	33,5	30	
	kwartyle	27,75 - 37,75	28 - 31,5	
PLT - 1d	śr±SD	176,49±33,56	184,1±58,72	p=0,459
	mediana	177	182	
	kwartyle	171 - 193	129 - 241,5	
WBC - 1d	śr±SD	12,2±4,85	12,56±3,62	p=0,303
	mediana	9,8	12,5	
	kwartyle	9,65 - 17,9	10,25 - 13,7	
RBC - 2d	śr±SD	3,48±0,44	3,35±0,39	p=0,172
	mediana	3,3	3,2	
	kwartyle	3,15 - 3,9	3,2 - 3,48	
Hb - 2d	śr±SD	10,06±2,13	9,49±2,03	p=0,018 *
	mediana	10,4	9,7	
	kwartyle	9,6 - 11,5	9,27 - 10	
Hct - 2d	śr±SD	30,45±3,54	30,25±3,85	p=0,81
	mediana	30	29	
	kwartyle	28 - 34	28 - 30	
PLT - 2d	śr±SD	148,28±46,91	163,14±50,47	p=0,223
	mediana	123	176	
	kwartyle	118 - 201	121 - 192,5	
WBC - 2d	śr±SD	12,1±5,3	11,68±4,3	p=1
	mediana	9,1	10,2	
	kwartyle	8,15 - 14	8,4 - 13,5	

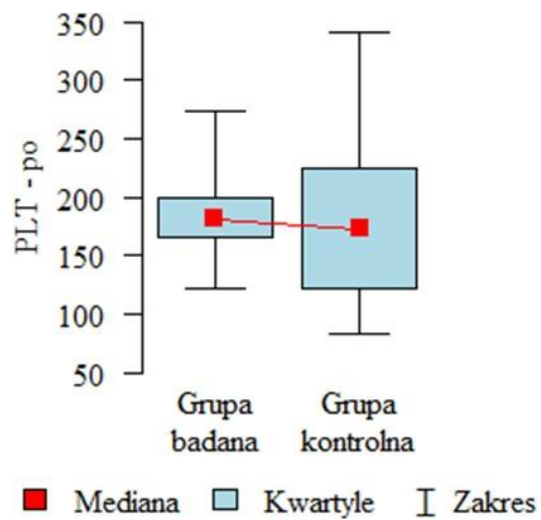
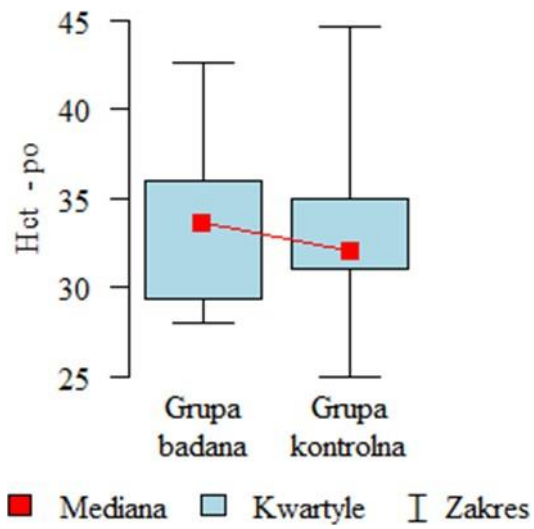
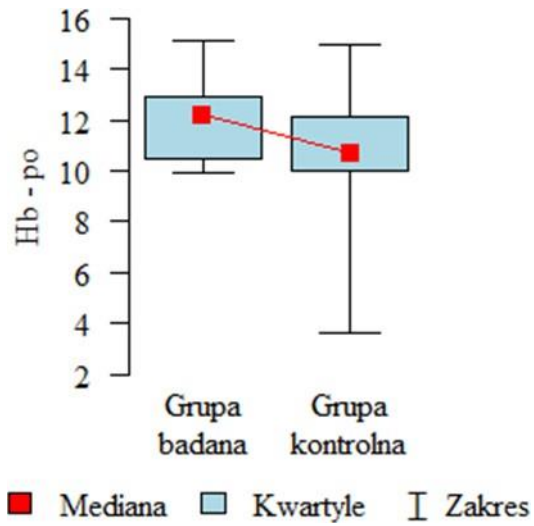
p - test Manna-Whitney'a

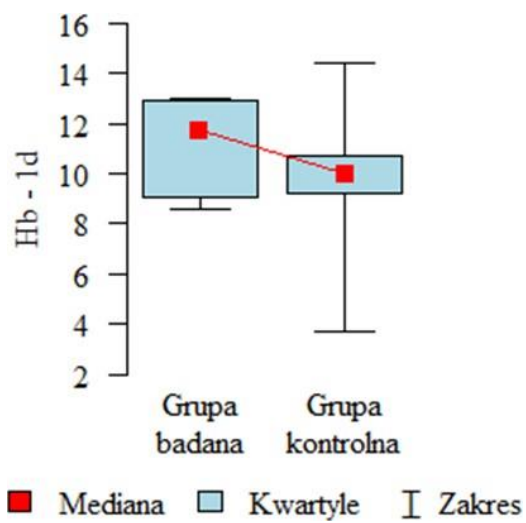
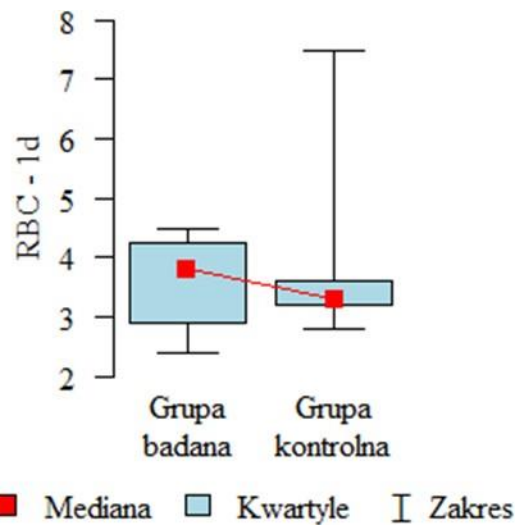
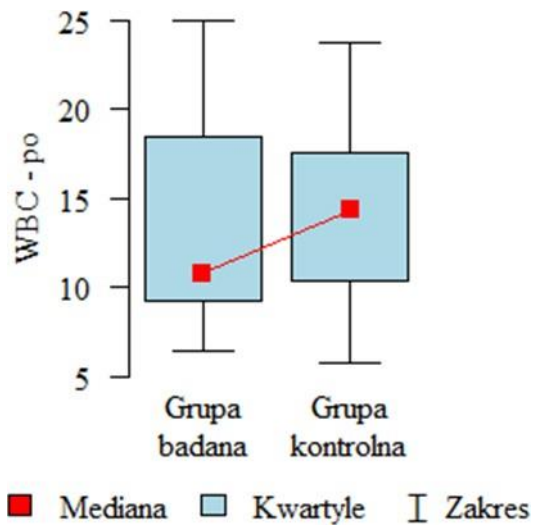
\* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

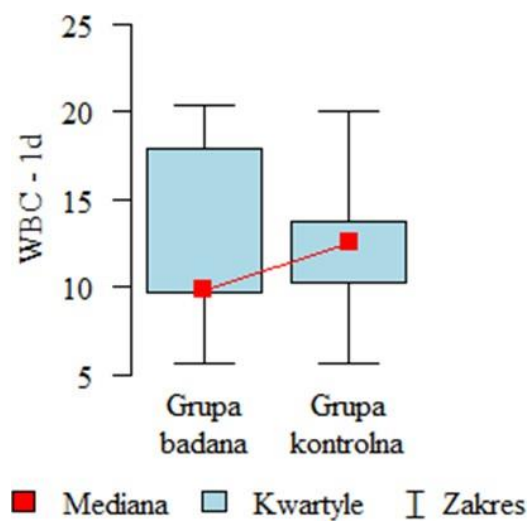
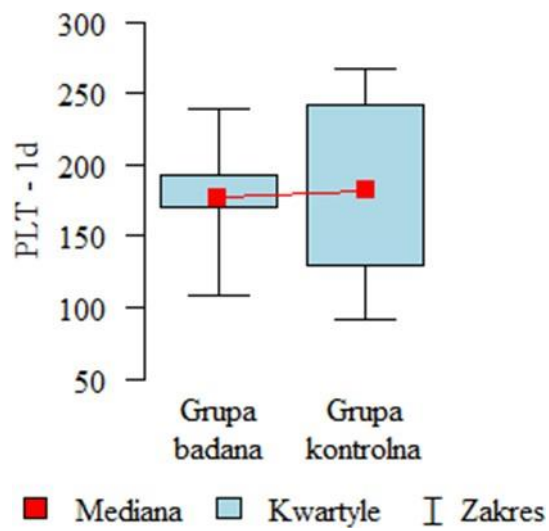
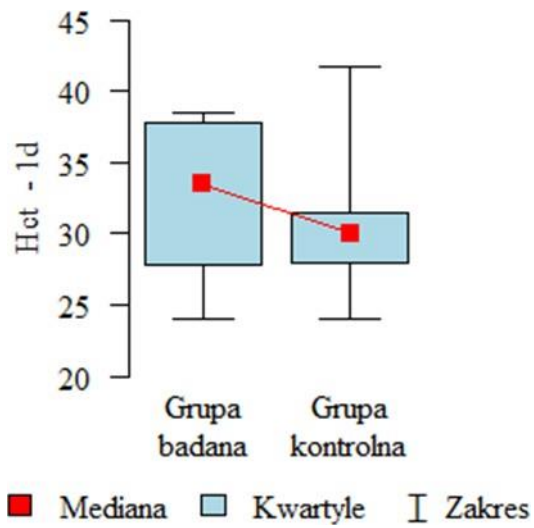


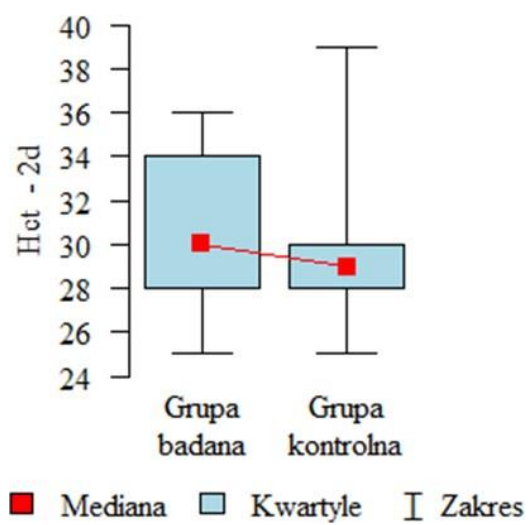
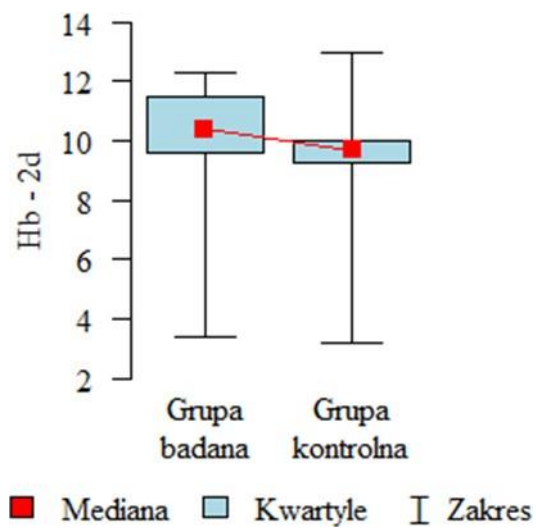
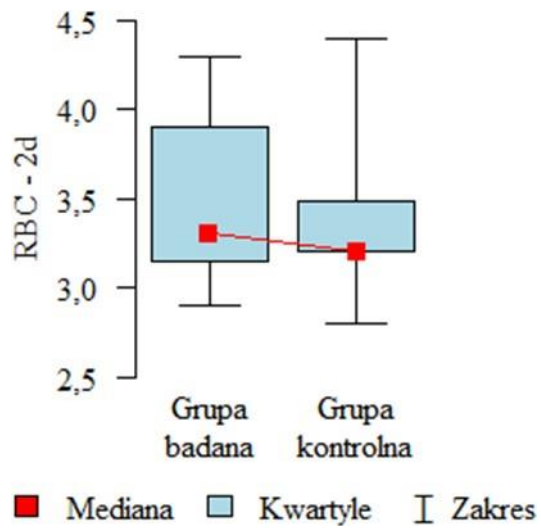


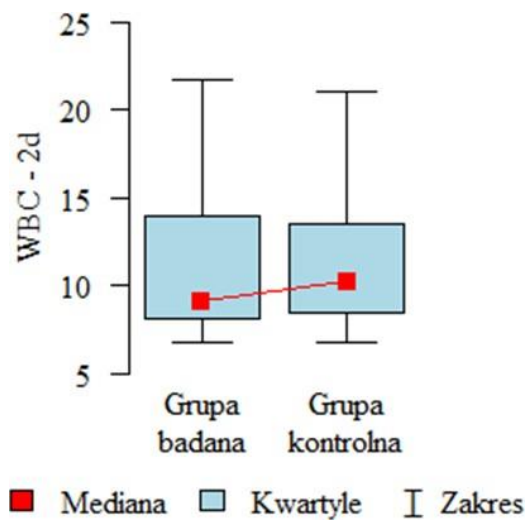
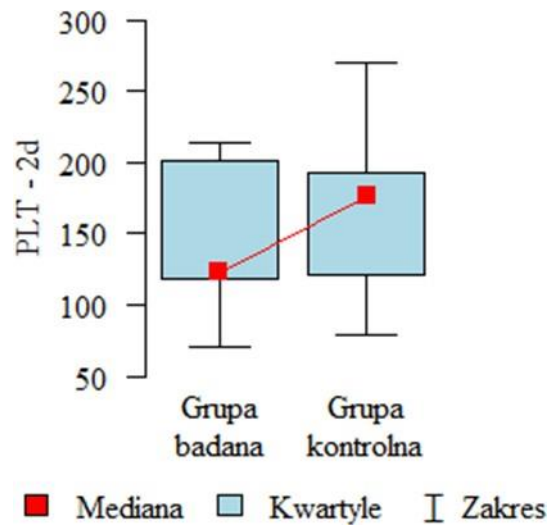












## Tabela nr 7

### Krwawienie pooperacyjne

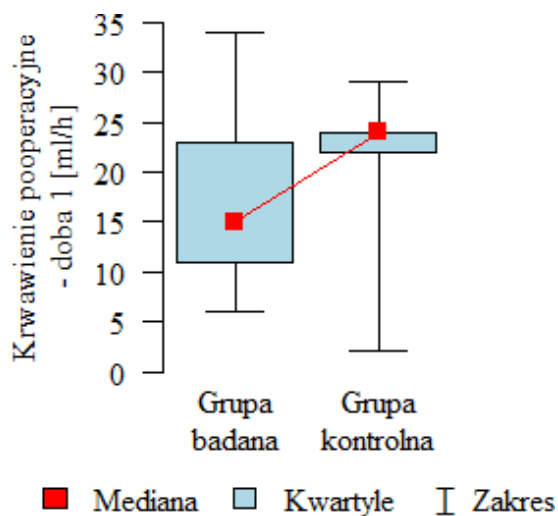
Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

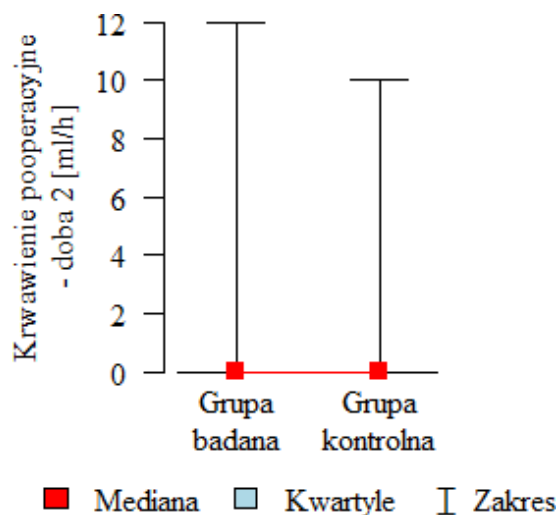
- Krwawienie pooperacyjne w 1. dobie było istotnie większe w grupie kontrolnej.

Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
Krwawienie pooperacyjne - doba 0 [ml/h]	śr±SD	20,13±7,61	19,46±6,61	p=0,659
	mediana	18	18	
	kwartyle	16 - 23	14,25 - 25,75	
Krwawienie pooperacyjne - doba 1 [ml/h]	śr±SD	17±7,66	20,7±6,13	p=0,008 *
	mediana	15	24	
	kwartyle	11 - 23	22 - 24	
Krwawienie pooperacyjne - doba 2 [ml/h]	śr±SD	0,87±2,22	1,56±3,23	p=0,547
	mediana	0	0	
	kwartyle	0 - 0	0 - 0	

p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )





## Tabela nr 8

### Poziom mleczanów w surowicy

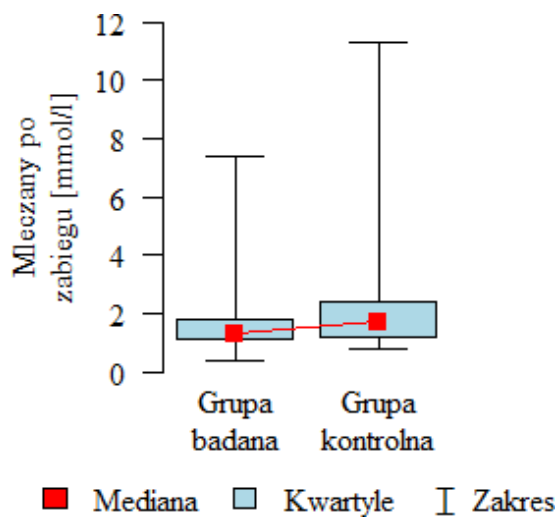
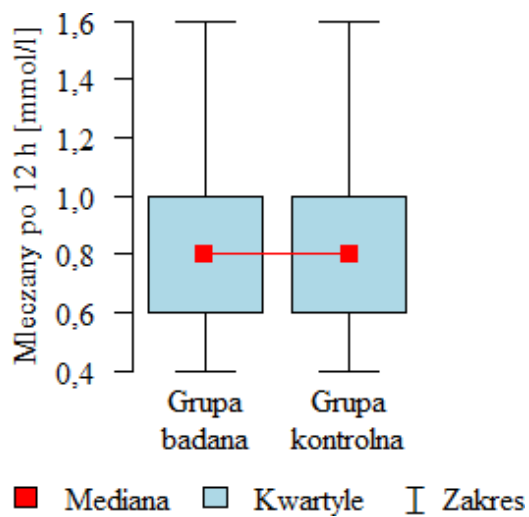
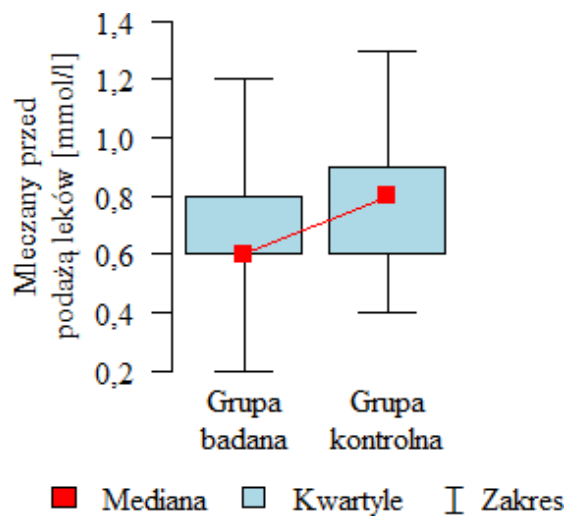
Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

- Mleczany po zabiegu oraz w 1. i 2. dobie były istotnie wyższe w grupie kontrolnej.

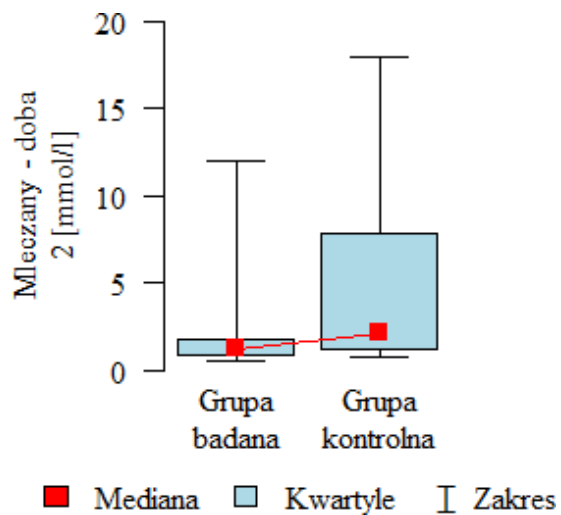
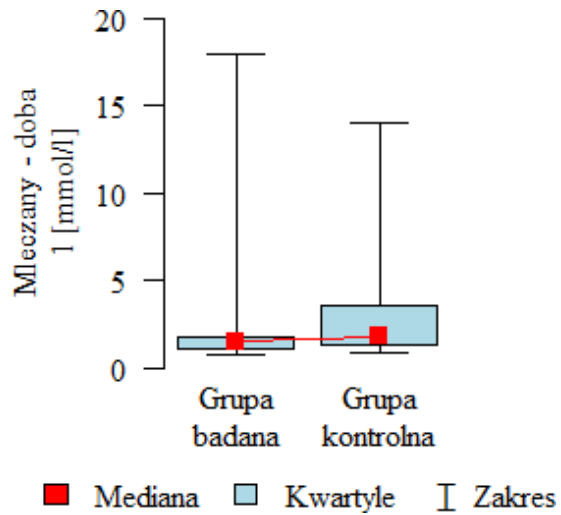
Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
Mleczany przed podażą leków [mmol/l]	średnia ± SD	0,69 ± 0,22	0,77 ± 0,27	p=0,131
	mediana	0,6	0,8	
	kwartyle	0,6 - 0,8	0,6 - 0,9	
Mleczany po 12 h [mmol/l]	średnia ± SD	0,84 ± 0,29	0,86 ± 0,31	p=0,748
	mediana	0,8	0,8	
	kwartyle	0,6 - 1	0,6 - 1	
Mleczany po zabiegu [mmol/l]	średnia ± SD	1,61 ± 1,03	2,38 ± 2,1	p=0,029 *
	mediana	1,3	1,7	
	kwartyle	1,1 - 1,8	1,2 - 2,4	
Mleczany - doba 1 [mmol/l]	średnia ± SD	2,11 ± 2,69	3,12 ± 2,92	p=0,007 *
	mediana	1,5	1,8	
	kwartyle	1,05 - 1,8	1,3 - 3,5	
Mleczany - doba 2 [mmol/l]	średnia ± SD	1,92 ± 2,17	5,21 ± 5,43	p=0,001 *
	mediana	1,2	2,1	
	kwartyle	0,9 - 1,8	1,2 - 7,8	

p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )







## Tabela nr 9

### Biochemia

Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

- GFR - po i GFR - 1d były istotnie wyższe w grupie badanej.
- CKMB - przed, BNP - przed, AlAT - po, AspAT - po, CKMB - po, TnI - po, BNP - po, AspAT - 1d, KREA - 1d, TnI - 1d, AspAT - 2d, KREA - 2d, CKMB - 2d i TnI - 2d były istotnie wyższe w grupie kontrolnej.

Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
AlAT - przed	śr±SD	30,47±12,09	30,12±17,27	p=0,368
	mediana	27	27	
	kwartyle	19 - 38	18 - 36	
AspAT - przed	śr±SD	32,83±15,58	29,86±15,78	p=0,252
	mediana	31	24	
	kwartyle	21 - 39,5	19 - 36	
GFR - przed	śr±SD	69,02±22,82	70,92±16,54	p=0,784
	mediana	73	71	
	kwartyle	61,5 - 81	61 - 78	
Krea - przed	śr±SD	98,15±34,59	94,46±25,34	p=0,954
	mediana	93	92	
	kwartyle	80 - 103	74 - 106,5	
Urea - przed	śr±SD	9,23±5,14	7,5±2,25	p=0,274
	mediana	7,3	6,7	
	kwartyle	6 - 12,5	5,7 - 8,8	
CKMB - przed	śr±SD	3,66±1,86	4,43±2,32	p=0,048 *
	mediana	3,2	4,5	
	kwartyle	2,3 - 4,3	2,7 - 5	
TnI - przed	śr±SD	36,06±42,07	23,66±8,44	p=0,623
	mediana	24	22,5	
	kwartyle	14 - 42	18 - 25	
BNP - przed	śr±SD	1358,81±1969,88	3693,22±9160,09	p=0,005 *
	mediana	601	890	
	kwartyle	348,5 - 1645	642,75 - 1797	
AlAT - po	śr±SD	24,89±9,41	108,66±247,4	p=0,049 *
	mediana	23	34	
	kwartyle	18 - 31	15,25 - 55,75	
AspAT - po	śr±SD	43,43±26,64	701,52±2443,69	p<0,001 *
	mediana	35	73	
	kwartyle	23 - 56	45 - 130	
GFR - po	śr±SD	74,53±25,23	65,28±16,66	p=0,026 *

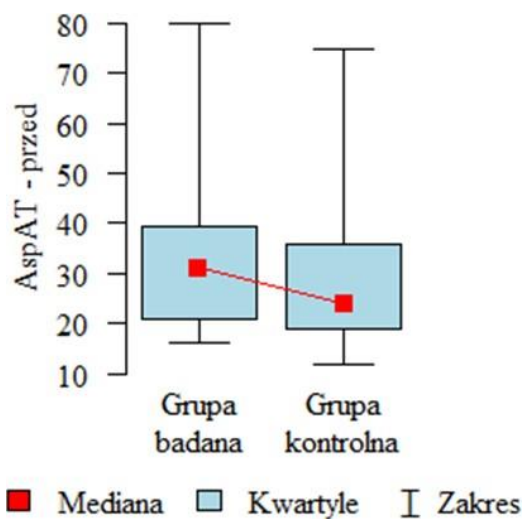
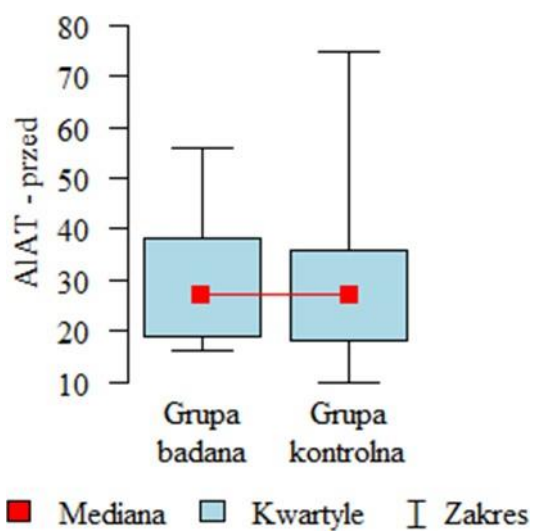
Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
	mediana	72	68	
	kwartyle	60 - 93	50 - 77	
Krea - po	śr±SD	96,6±27,2	101,36±24,39	p=0,246
	mediana	96	95	
	kwartyle	75 - 111	83 - 122	
Urea - po	śr±SD	8,12±3,24	7,95±3,4	p=0,792
	mediana	7,5	7,6	
	kwartyle	5,35 - 9,65	5,5 - 8,5	
CKMB - po	śr±SD	32,02±44,69	32,85±38	p=0,036 *
	mediana	17,8	27	
	kwartyle	2,4 - 40	12 - 41,5	
TnI - po	śr±SD	599,43±1155,18	686,06±1035,73	p=0,015 *
	mediana	221	308,5	
	kwartyle	24 - 763	191 - 871	
BNP - po	śr±SD	1580,15±1810,35	6176,9±8775,85	p<0,001 *
	mediana	674	2157,5	
	kwartyle	510 - 2227	1392 - 3302,5	
AlAT - 1d	śr±SD	22,49±10,29	212,38±687	p=0,518
	mediana	20	26,5	
	kwartyle	15 - 29	14 - 31	
AspAT - 1d	śr±SD	45,57±28,88	241,46±611,49	p=0,004 *
	mediana	38	53	
	kwartyle	28 - 49,5	43 - 92	
GFR - 1d	śr±SD	74,87±23,1	54,52±18,38	p<0,001 *
	mediana	74	50,5	
	kwartyle	59 - 90	42,5 - 61,75	
KREA - 1d	śr±SD	108,21±46,9	119,08±34,35	p=0,013 *
	mediana	94	117	
	kwartyle	75,5 - 129	105 - 141,25	
Urea - 1d	śr±SD	8,26±2,65	33,11±117,14	p=0,057
	mediana	7,9	9,05	

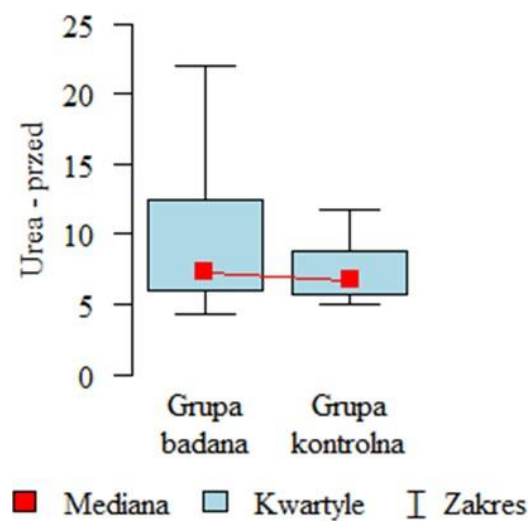
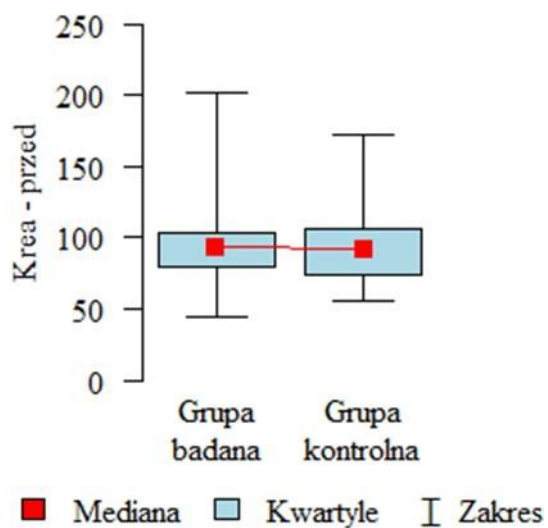
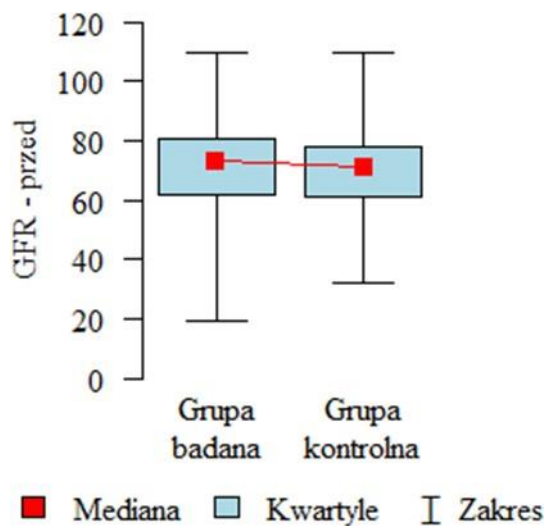
Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
CKMB - 1d	kwartyle	5,9 - 10,1	7,12 - 12	
	śr±SD	37,14±44,95	44,14±44,63	p=0,125
	mediana	22	26	
	kwartyle	11 - 30	17 - 53	
TnI - 1d	śr±SD	990,77±1403,94	1049,86±1087,2	p=0,017 *
	mediana	450	753,5	
	kwartyle	171 - 1033,5	347,25 - 1394	
	śr±SD	4002,15±10026,51	3126,38±4064,93	p=0,667
BNP - 1d	mediana	1204	1349,5	
	kwartyle	1067 - 5668	697,25 - 4519	
	śr±SD	55,79±94,79	303,9±692,75	p=0,414
	mediana	21	21	
AlAT - 2d	kwartyle	14,5 - 37	15,5 - 80,25	
	śr±SD	96,04±231,85	414,18±1193,73	p=0,044 *
	mediana	36	48	
	kwartyle	24,5 - 72	34,25 - 61	
AspAT - 2d	śr±SD	71,83±30,62	68,8±32,49	p=0,156
	mediana	75	63	
	kwartyle	60 - 97	55 - 84	
	śr±SD	105,85±47,78	116,9±50,15	p=0,043 *
KREA - 2d	mediana	93	100,5	
	kwartyle	74 - 119	88,25 - 124	
	śr±SD	10,07±4,07	12,38±7,62	p=0,537
	mediana	9,9	9,8	
urea - 2d	kwartyle	6,8 - 14,1	6,7 - 14	
	śr±SD	22,29±37,67	37,27±42,81	p=0,001 *
	mediana	7,5	28	
	kwartyle	2,95 - 21,5	10,25 - 54	
TnI - 2d	śr±SD	700,19±1108,07	681,96±691,24	p=0,05 *
	mediana	255	432	
	kwartyle	128 - 481	237 - 871	
	śr±SD			

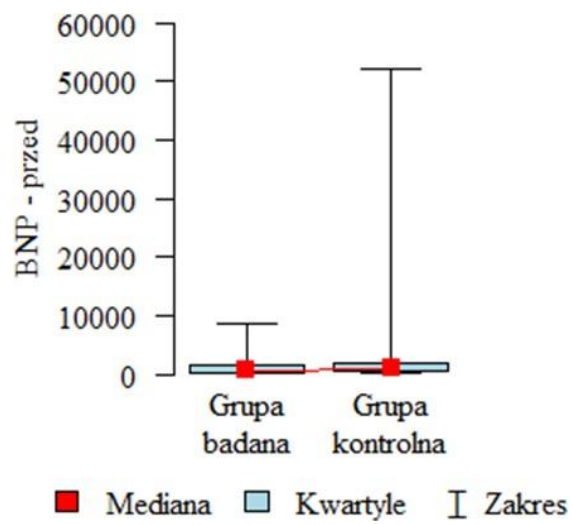
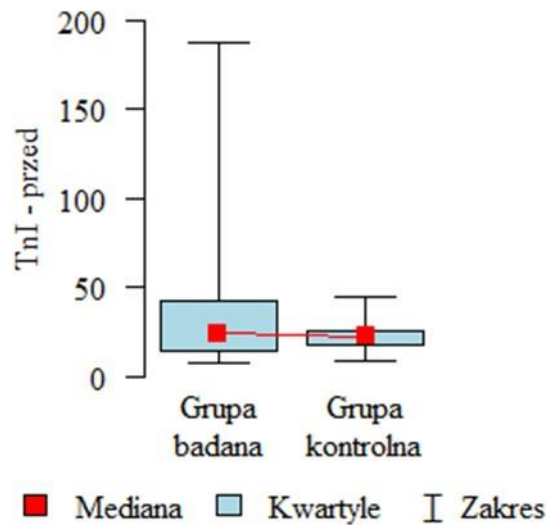
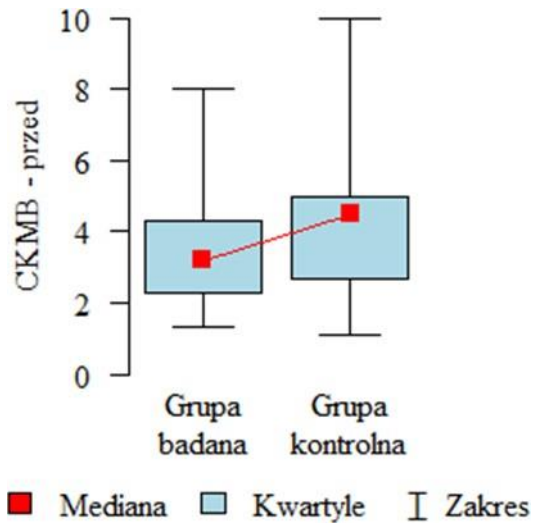
Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
	śr±SD	3773,79±6465,52	2756,02±2380,95	p=0,894
BNP - 2d	mediana	1448	2176	
	kwartyle	1059,5 - 2905	602,5 - 4642,25	

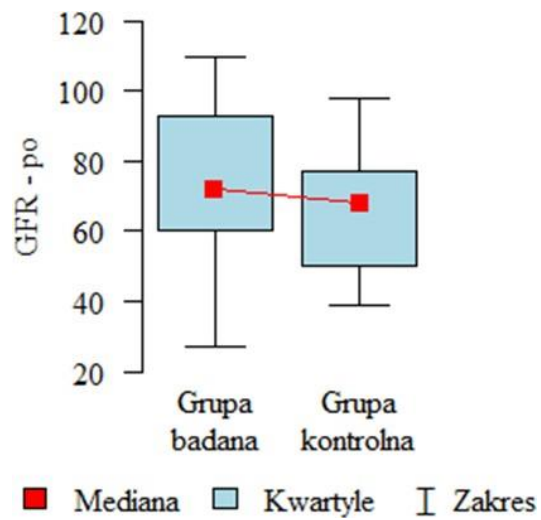
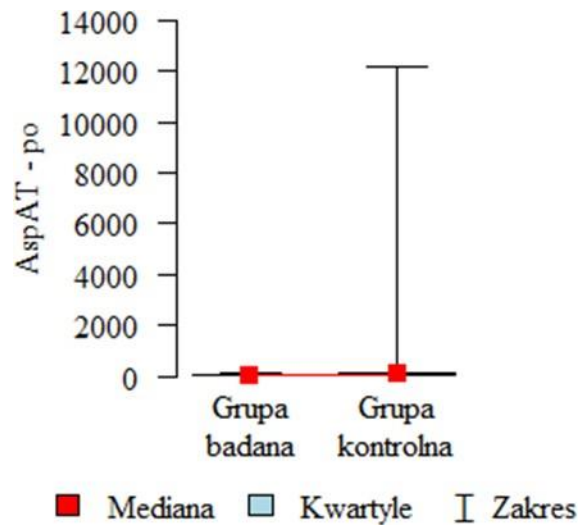
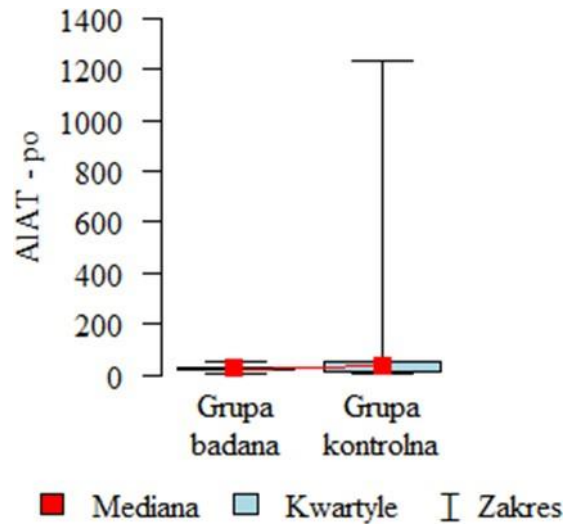
p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

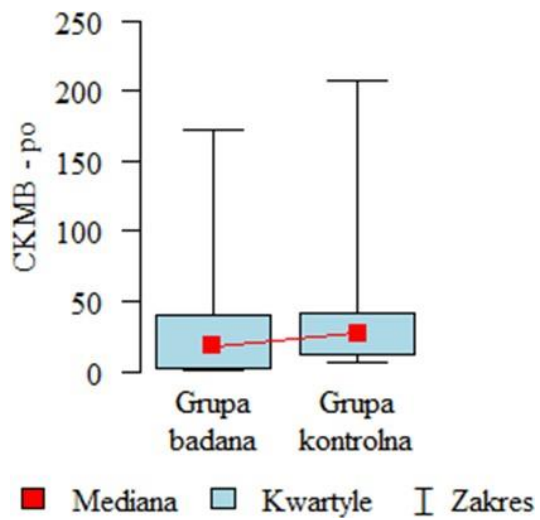
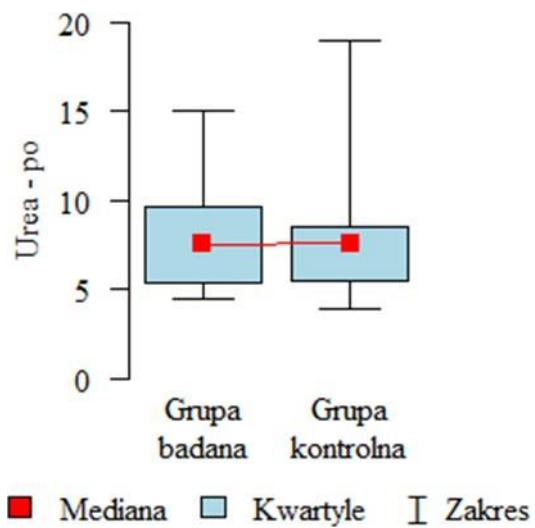
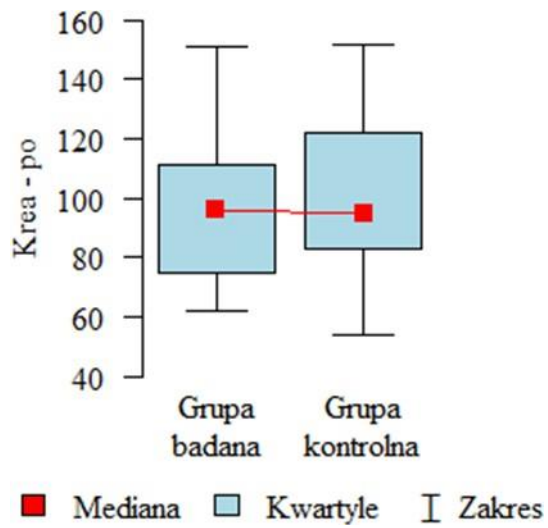


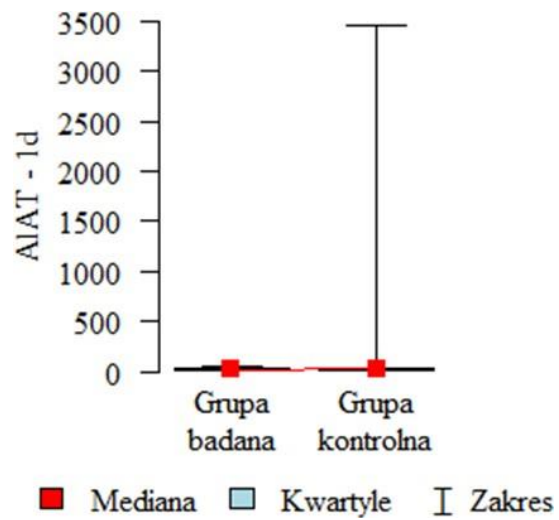
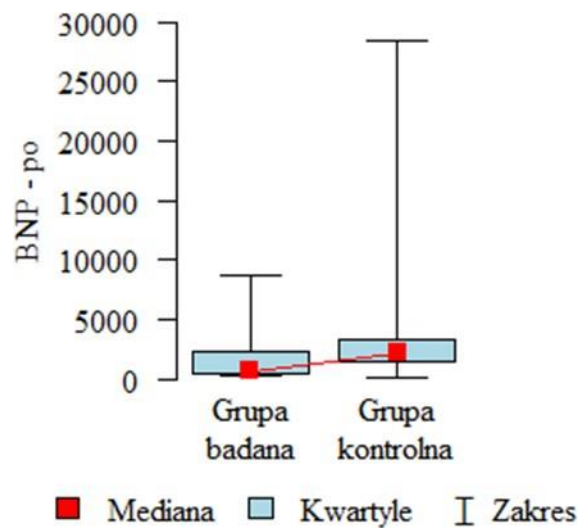
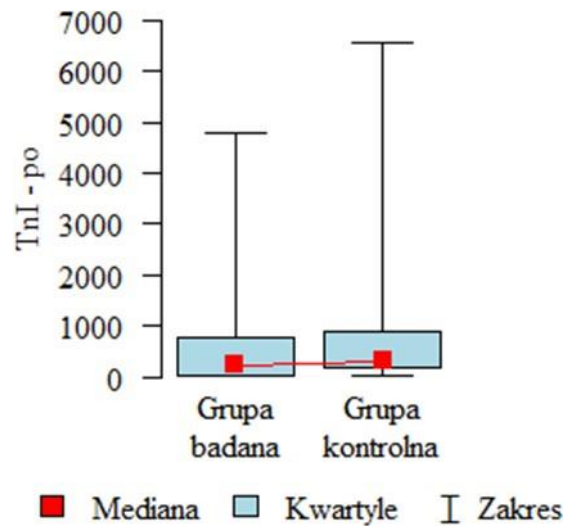


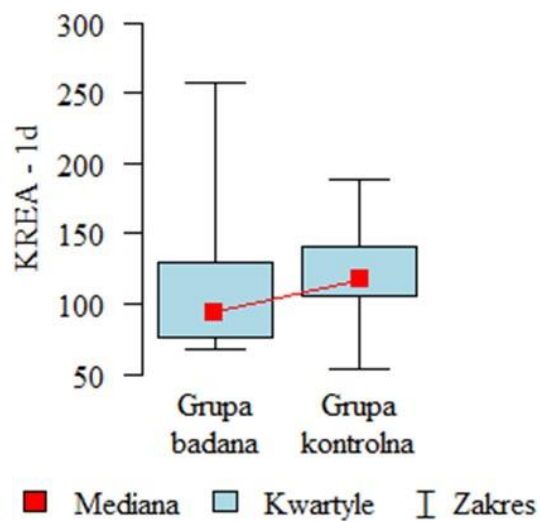
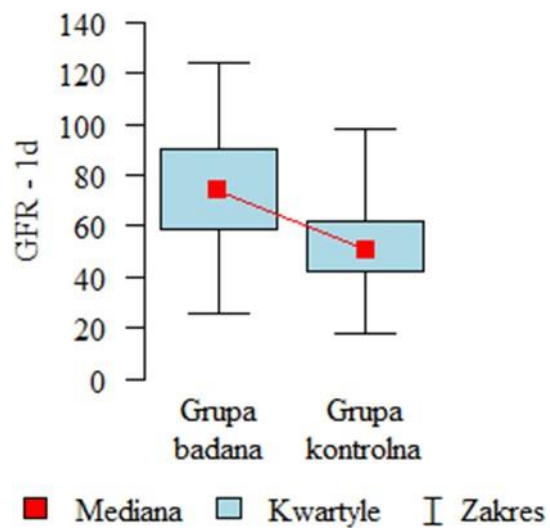
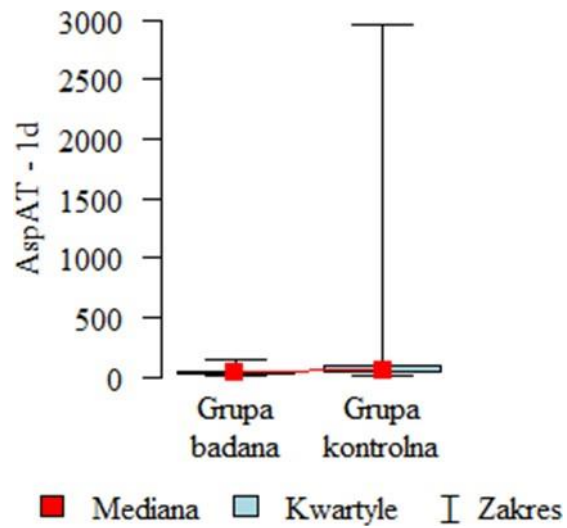


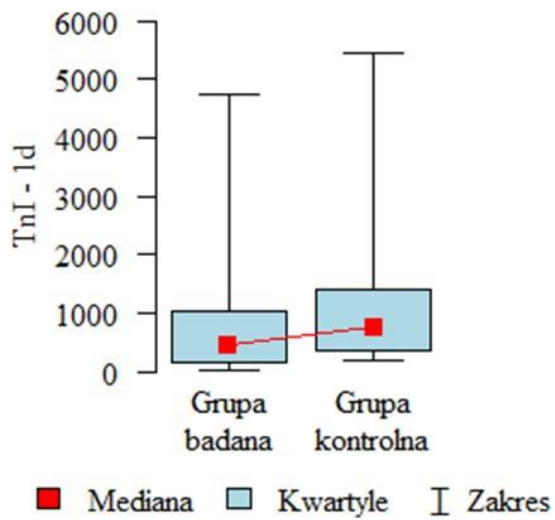
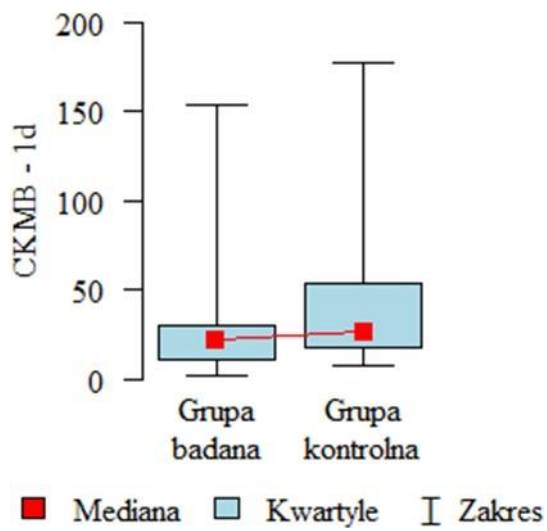
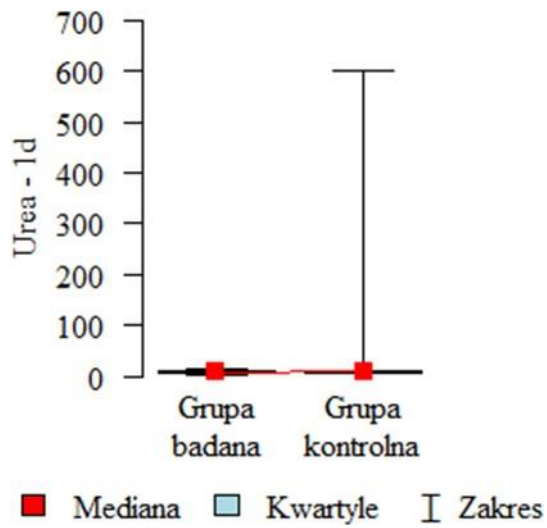


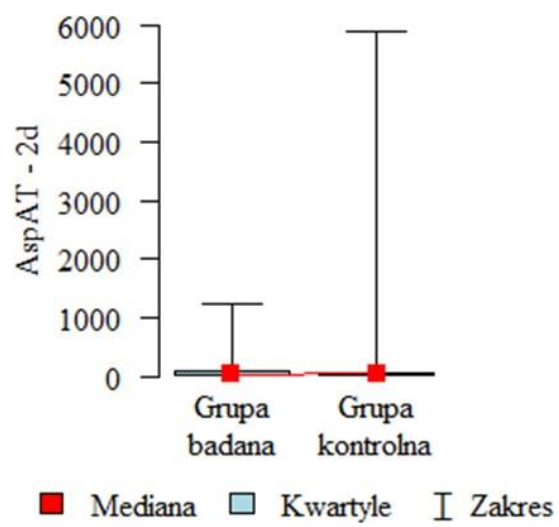
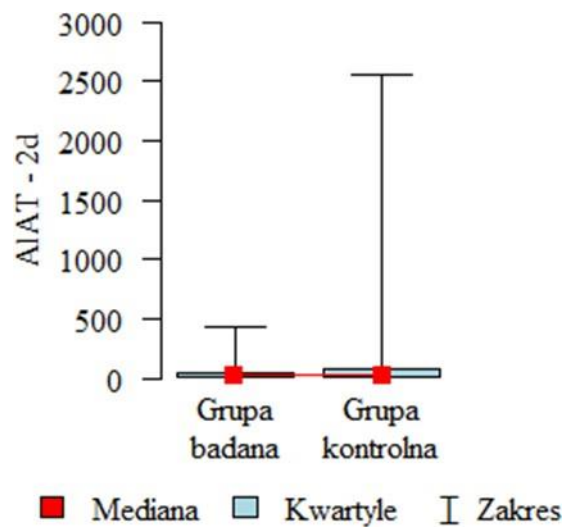
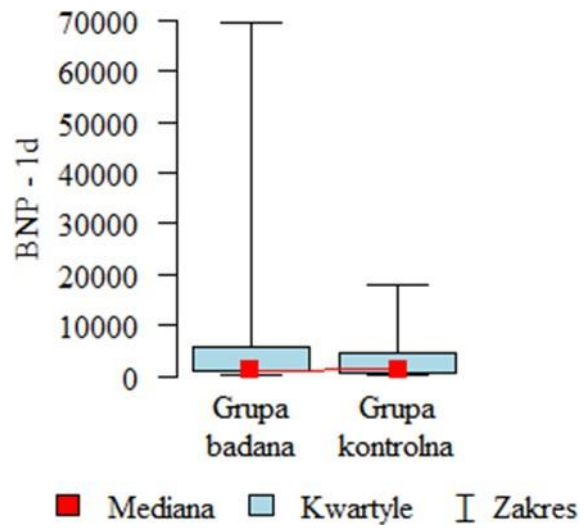


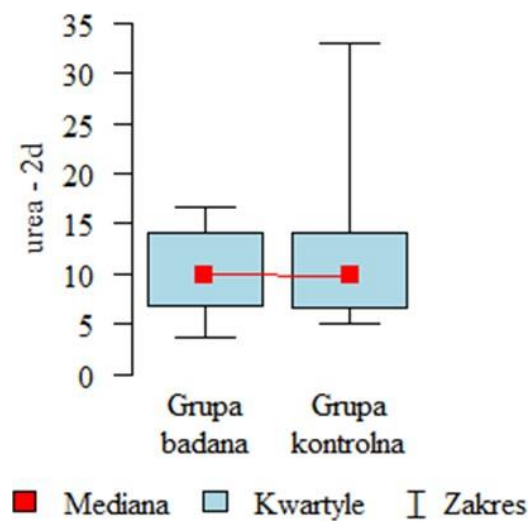
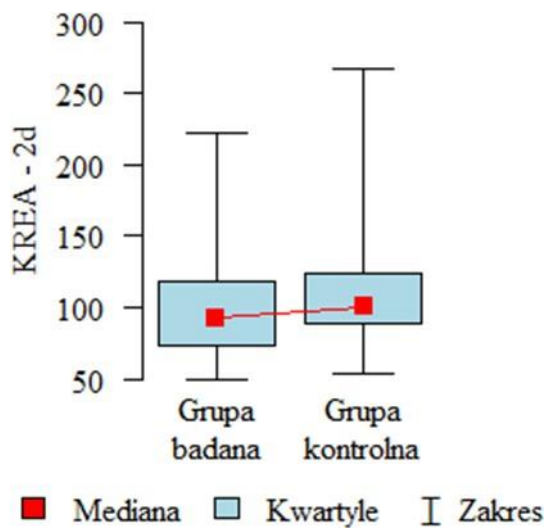
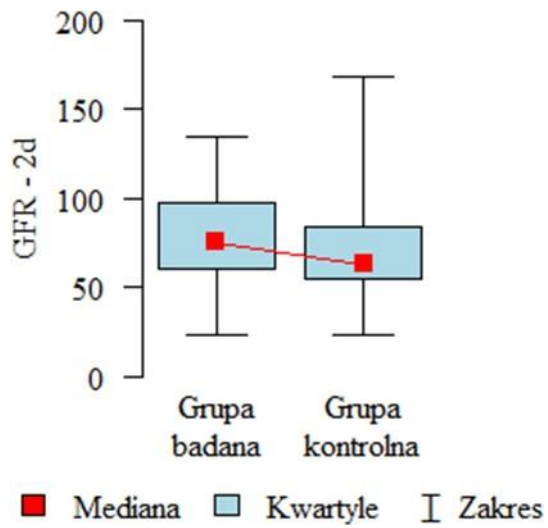


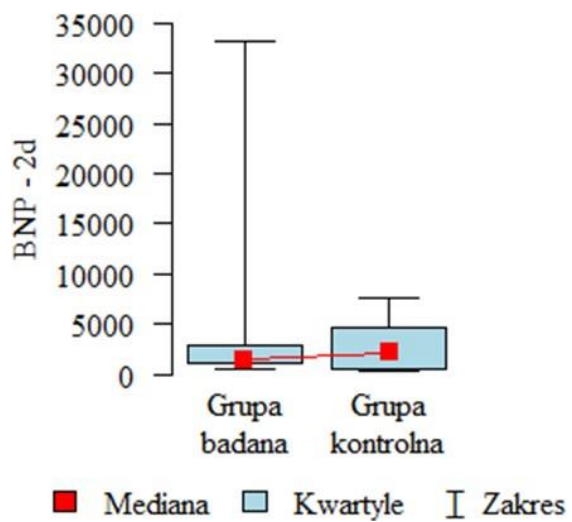
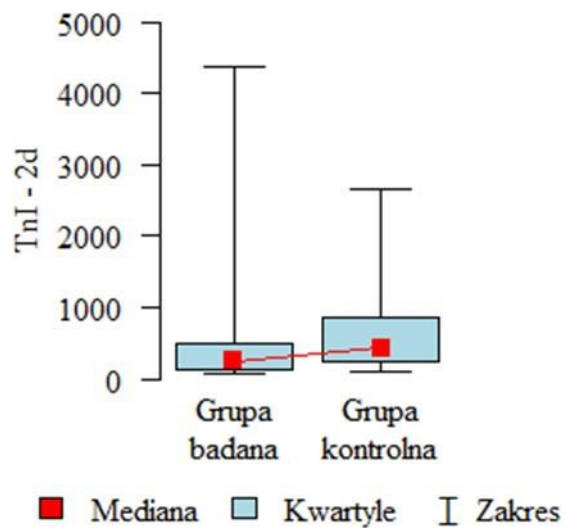
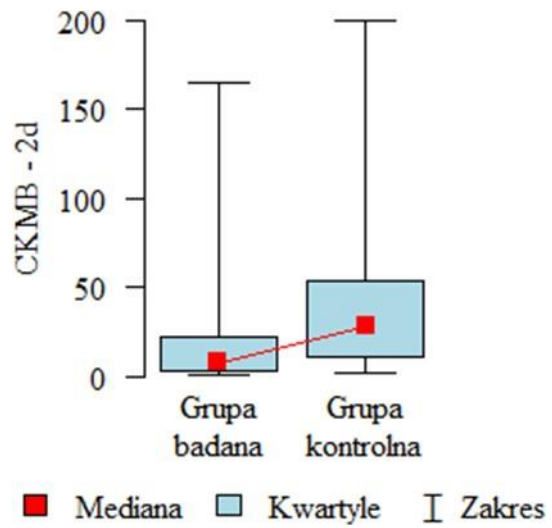












## Tabela nr 10

### Dane pooperacyjne

Wartości  $p < 0,05$  wskazują istotne statystycznie zależności:

- Czas intubacji, Czas pobytu na OIOM i EF - przed operacją były istotnie większe w grupie kontrolnej.

Parametr	Grupa		p	
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)		
Czas intubacji [h]	śr±SD	25,79±43,88	33,41±38,21	p=0,011 *
	mediana	16	24	
	kwartyle	8 - 24	12,5 - 37,5	
Czas pobytu na OIOM [h]	śr±SD	78,4±48,97	123,62±150,86	p=0,014 *
	mediana	64	88,5	
	kwartyle	48 - 86	61 - 116	
Czas pobytu na oddziale [d]	śr±SD	6,96±2,38	7,3±3,02	p=0,771
	mediana	6	7	
	kwartyle	5 - 8,5	5 - 10	
EF - przed	śr±SD	29,17±4,33	30,74±4,25	p=0,043 *
	mediana	30	31,5	
	kwartyle	28 - 32,5	28,25 - 34,75	
EF - po	śr±SD	37,02±4,49	38,56±4,36	p=0,117
	mediana	38	39	
	kwartyle	35 - 40	36 - 40	
DTX - po	śr±SD	36,6±4,13	38,4±4,05	p=0,054
	mediana	37	38,5	
	kwartyle	35 - 39,5	36 - 41	
% wzrostu po zabiegu	śr±SD	28,21±10,78	26,14±11,85	p=0,269
	mediana	27	26	
	kwartyle	21 - 35	16 - 34	
% wzrostu po DTX	śr±SD	26,77±10,94	26,24±14,28	p=0,283
	mediana	25	23,5	
	kwartyle	20 - 32	16,25 - 31,75	

p - test Manna-Whitney'a

\* zależność istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )



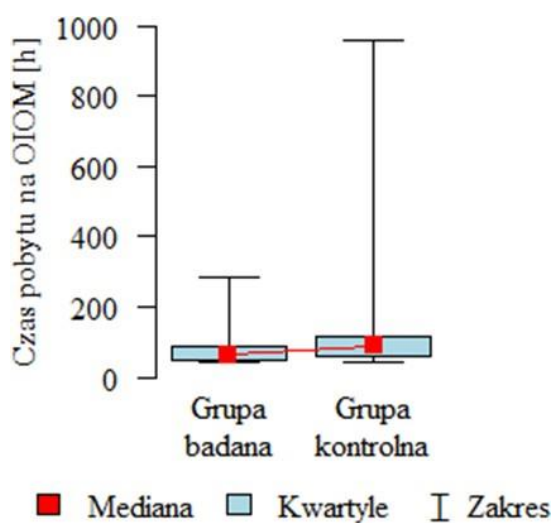
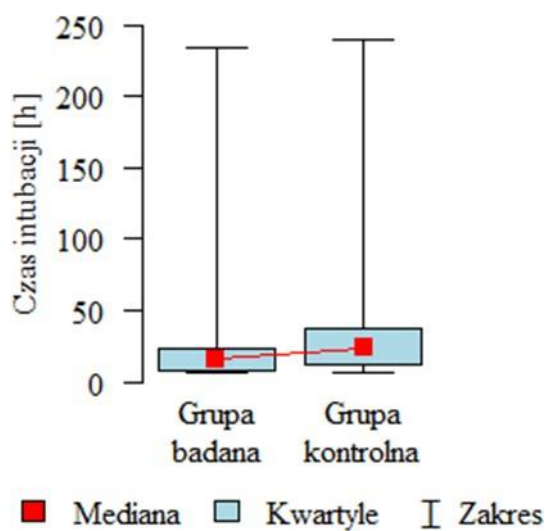
EF przed – LVEF przed zabiegiem

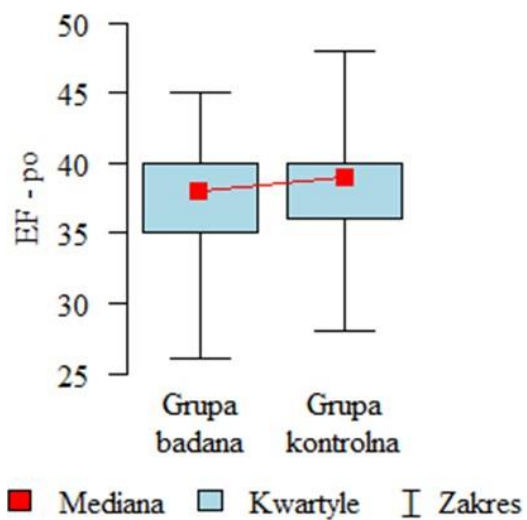
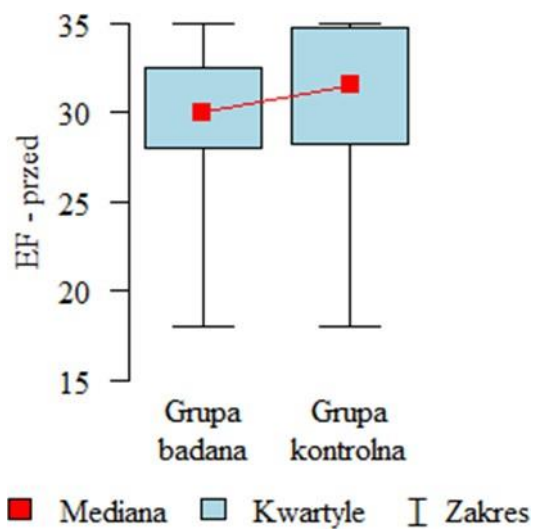
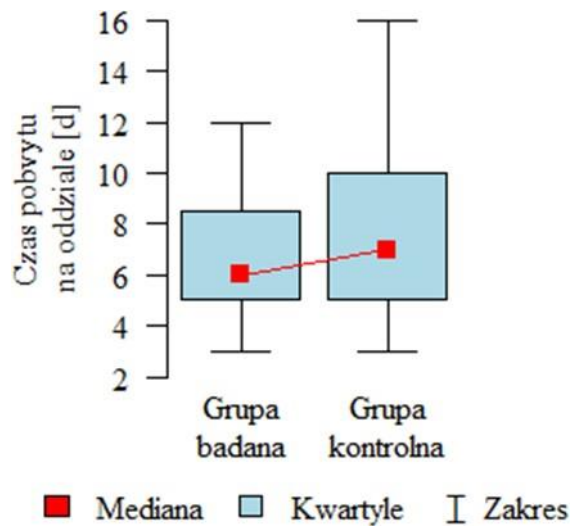
EF po – LVEF po zabiegu przed wypisem do domu

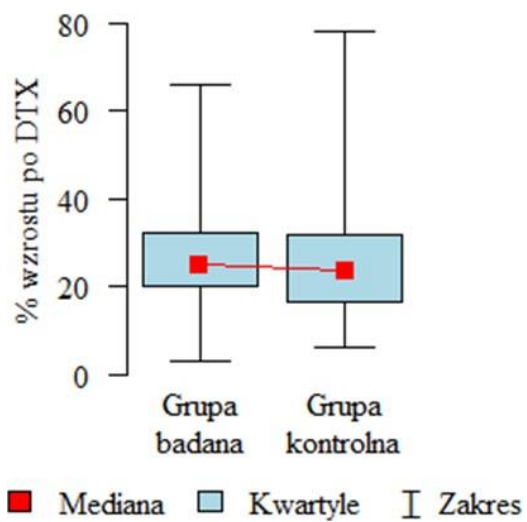
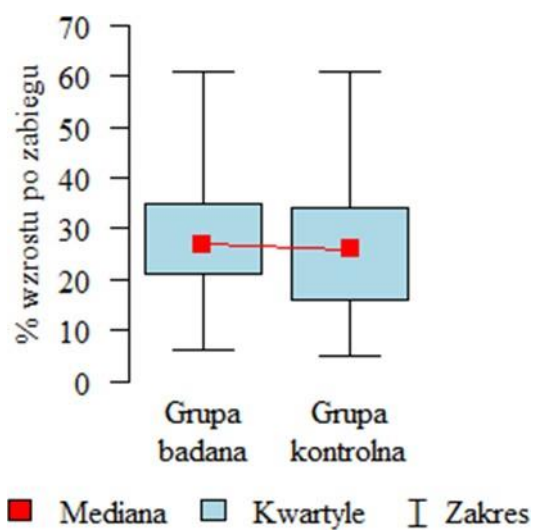
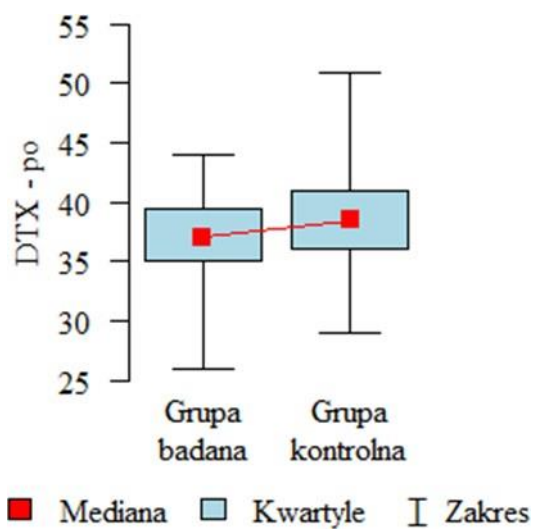
DTX po – LVEF po próbie dobutaminowej wykonanej przed operacją

% wzrostu po zabiegu – wzrost LVEF w % po zabiegu operacyjnym przed wypisem do domu

% wzrostu po DTX - wzrost LVEF w % po próbie dobutaminowej wykonanej przed operacją







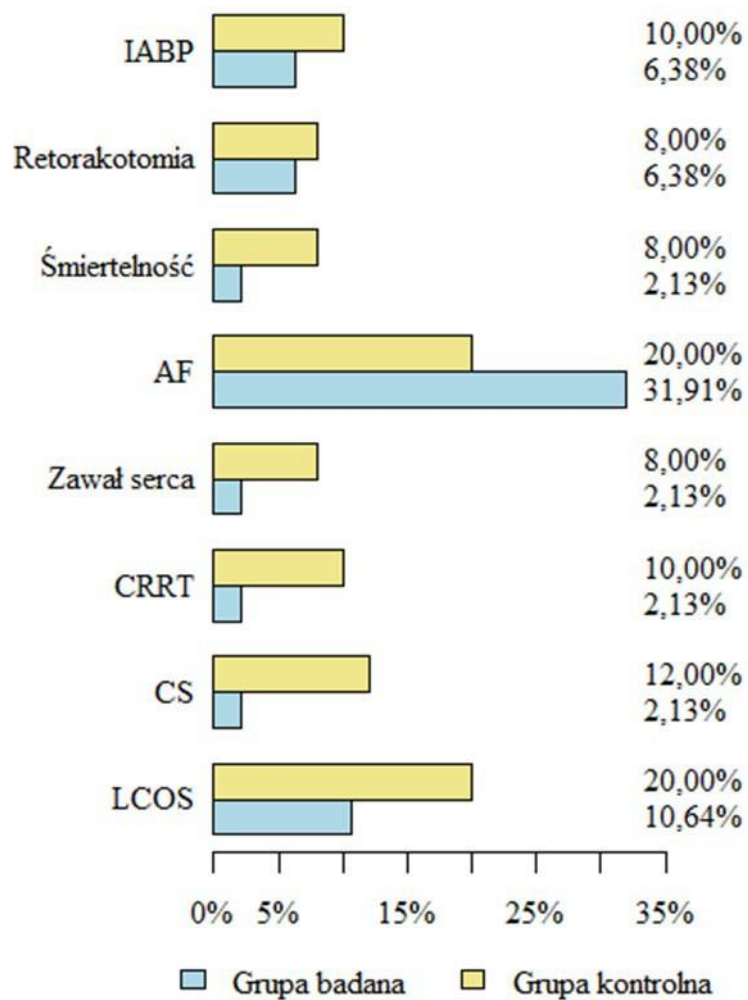
## Tabela nr 11

### Powikłania

Brak istotnych zależności (wszystkie  $p > 0,05$ ).

Parametr	Grupa		p
	Grupa badana (N=47)	Grupa kontrolna (N=50)	
LCOS	5 (10,64%)	10 (20,00%)	p=0,32
CS	1 (2,13%)	6 (12,00%)	p=0,113
CRRT	1 (2,13%)	5 (10,00%)	p=0,205
Zawał serca	1 (2,13%)	4 (8,00%)	p=0,363
AF	15 (31,91%)	10 (20,00%)	p=0,268
Śmiertelność	1 (2,13%)	4 (8,00%)	p=0,363
Retorakotomia	3 (6,38%)	4 (8,00%)	p=1
IABP	3 (6,38%)	5 (10,00%)	p=0,716

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera



## 5. DYSKUSJA

W przeprowadzonych badaniach i analizie wyników badającego widać wyraźnie, że zastosowanie lewozymendanu z wyprzedzeniem 12-16 godz. przed zabiegiem pomostowania aortalno – wieńcowego u wybranych pacjentów ma duży i głęboki sens. Grupa pacjentów, którzy odniosą dużą korzyść to chorzy z niską frakcją wyrzutową lewej komory serca. Korzyść dla pacjentów przekłada się na korzyść dla lekarzy, pielęgniarek (brakujący personel), którzy opiekują się wyżej wymienionymi pacjentami. Poza tym korzyść ekonomiczna dotyczy oddziału, kliniki, szpitala, Narodowego Funduszu Zdrowia, budżetu państwa.

W grupie lewozymendanu znacznie rzadziej wystąpił zespół małego rzutu serca (LCOS) w stosunku do grupy kontrolnej (różnica ns). Rzadziej zespół małego rzutu serca przekształcał się we wstrząs kardiogeny w grupie I w stosunku do grupy II (kontrolnej), również we wstrząs w fazie nieodwracalnej, który kończy się zgonem (różnica ns). Była również mniejsza śmiertelność (różnica ns).

Podobne wyniki uzyskał w swojej pracy Leriv R i wsp. [106].

Poza tym w Grupie I było mniej niewydolności nerek wymagających CRRT, mniej zawałów serca, retorakotomii niż w Grupie II (różnice ns). W Grupie II było mniej FAP (różnica ns).

Do podobnych wniosków doszedł w swojej pracy Mehta RH i wsp. w pracy pod tytułem LEVO-CTS. [86] oraz Zhen i wsp [107].

W grupie lewozymendanu było mniej zgonów, chociaż wynik jest nieistotny statystycznie (mała grupa chorych?).

W grupie lewozymendanu rzadziej podłączano mechaniczne wspomaganie układu krążenia (balon do kontrapulsacji wewnątrzortalnej IABP) niż w grupie kontrolnej. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Podobne wnioski w swojej pracy ujawnił Lahtinen P i wsp. [87] oraz Lomivorotov W i wsp. [108].

W grupie badanej (lewozymendanu) pacjenci: krócej przebywali na bloku operacyjnym (krótszy czas reperfuzji), krócej przebywali na OIOMie, krócej przebywali w szpitalu niż pacjenci w grupie kontrolnej.

Do podobnych wniosków doszedł w swoim badaniu Eriksson H i wsp. [88]. Kolejnym badaczem, który doszedł do takich samych wniosków, czyli krótszego czasu pobytu w szpitalu chorych, którzy otrzymywali lewozymendan był Landoni G. et al. W swojej pracy Prof. Landoni wykazał o 1,59 dnia krótszy pobyt w szpitalu. [89]. W moich badaniach czas ten wynosi 2,1 dnia.

Lewozymendan skraca czas reperfuzji, 18,3 min vs 28,3 min ( $p < 0,001$ ).

Podobny wynik w swojej pracy uzyskał deHeart [92] oraz Eriksson [104].

Pacjenci z grupy lewozymendanu rzadziej mieli niewydolność wielonarządową, wymagali ciągłej terapii nerkozastępczej (CRRT), niż chorzy w grupie kontrolnej. Wynikało to z rzadziej występującego w grupie lewozymendanu zespołu małego rzutu serca, który to predysponuje do rozwoju niewydolności wielonarządowej, wstrząsu kardiogennego i ostatecznie do zgonu pacjenta.

Do podobnych wniosków doszedł w swojej pracy Landoni G, Harrison RW i Sanfilippo F i wsp. [90]

W grupie badanej częściej dochodziło do napadowego migotania przedsionków (FAP) niż w grupie kontrolnej. Prawdopodobnie związane z większą „utrata” potasu niż w grupie kontrolnej, dość dużą diurezą, dużymi wahaniami wolemii, napiętym przedsionkiem po zabiegu kardiologicznym (po kaniulacji?). Jest to zjawisko przejściowe, które wymaga leczenia, przedłuża pobyt chorego w OIOMie i według niektórych autorów zwiększa śmiertelność okołoperacyjną w kardiologii [92].

W badaniu CHEETAH Landoni G. i wsp. pacjenci w grupie lewozymendanu mieli rzadziej migotanie przedsionków niż w grupie placebo – 35 vs 43.

Aczkolwiek nie jest to różnica istotna statystycznie. [91].

Zgodnie z oczekiwaniami i przewidywaniami autora i głównego badacza, lewozymendan: zwiększał CI, SVI, obniżał CVP, PCWP, PAP, SVRI. Czynił to długo po zaprzestaniu wlewu (wlew trwał 24 godz.). Efekt, który był mierzony, trwał dłużej niż 2 doby.

Do podobnych wyników w swoim badaniu doszedł DeHeart i wsp. [92].

Lewozymendan zmniejszył zapotrzebowanie na inne leki inotropowo dodatnie takie jak: dopamina i adrenalina. Istotnie zmniejszyła się dawka oraz czas podaży leków inotropowo dodatnich. Lewozymendan zmniejszył również zapotrzebowanie na leki wazopresyjne (levonor), dawka istotnie mniejsza, ale czas podaży również krótszy w porównaniu z grupą kontrolną. Po zaprzestaniu podaży lewozymendanu i „wypełnieniu” układu naczyniowego pacjenta dawkę levonoru można było istotnie zmniejszyć i odstawić. Jako jedyny lek dopuszczony do użytku klinicznego wykazuje efekt inotropowo + jednocześnie z efektem luzitropowo + (zmiana szybkości rozkurczu mięśnia sercowego).

Jorgensen K i wsp. opisał wyżej wymieniony efekt w swojej pracy [93] oraz Toller W i wsp [109].

De Heart i wsp. w swojej publikacji otrzymał zbliżone wyniki [92].

Ale w pracy De Heart’a lewozymendan zwiększał zapotrzebowanie na norepinefrynę, czas podaży norepinefryny był podobny w obu grupach.

W badaniu CHEETAH G. Landoniego w grupie lewozymendanu częściej wystąpiła hipotonia w stosunku do grupy kontrolnej (placebo). 25,1% vs 21,3%. Jeżeli chodzi o leki wazopresyjne więcej chorych w grupie badanej wymagało wazopresorów niż w grupie kontrolnej 76,8% vs 75,5%. Ale więcej chorych dawkę leku wazopresyjnego miało zredukowaną w grupie



lewozymendanu niż w grupie placebo 52% vs 42,2%. Wyniki nie są istotne statystycznie [91].

W badaniach laboratoryjnych:

W mojej pracy CK-MB Mass i TnI różniły się istotnie pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Poziom markerów uszkodzenia mięśnia sercowego był dużo niższy w Grupie I niż w Grupie II (różnica istotna statystycznie).

Podobne wyniki w swoich pracach otrzymali Zangrillo A [94] oraz Eriksson H [88] i wsp. De Heart i wsp. [96]. Wykazali dużo niższe poziomy TnI i CK MB mass w grupie chorych otrzymujących lewozymendan. Wyniki były istotne statystycznie.

W badaniu CHEETAH Prof. Giovanni Landoni otrzymał wyniki odmienne do moich. W grupie Lewozymendanu 14 chorych miało zawał mięśnia sercowego, w grupie placebo 15 chorych. Poza tym mediana poziomu CKMB i TnI była zbliżona w obu grupach [91].

W moich badaniach AspAT i AlAT różniły się istotnie pomiędzy grupą badaną a kontrolną. W grupie lewozymnedanu są niższe niż w grupie placebo.

W tej pracy ntBNP w grupie lewozymendanu miało niższy poziom niż w grupie placebo, ale tylko po zabiegu operacyjnym. W 1 i 2 dobie po operacji poziom ntBNP był niższy w grupie I, ale różnica jest ns.

Do podobnych wniosków w swojej pracy doszedł Lilleberg i wsp. [95] oraz w badaniu SURVIVE i REVIVE II [100,101].

W mojej pracy poziom kreatyniny i mocznika oraz GFR różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą badaną a kontrolną, po operacji oraz w 1 i 2 dobie.

W pracy Landoniego G i wsp wykazano niższy poziom kreatyniny i mocznika po zabiegu kardiochirurgicznym w grupie chorych otrzymujących lewozymendan.

Poziom mleczanów (Lac) nie różnił się istotnie pomiędzy grupą badaną a kontrolną z wyjątkiem chorych u których rozwinął się zespół małego rzutu serca i wstrząs kardiogeny. Poziom mleczanów po operacji kardiologicznej koreluje ze śmiertelnością (czym wyższy, tym większa śmiertelność; świadczy o stopniu niedotlenienia komórek i tkanek).

Wykazała to m.in. P. Dr Sejboth J. w swojej pracy doktorskiej [96].

Najwyższy poziom mleczanów 18 mmol/l w mojej pracy osiągnęli chorzy z rozwiniętym wstrząsem kardiogenym, którzy nie przeżyli. Poziom 18 mmol/l w surowicy wystąpił w obu grupach. Najwyższy poziom u pacjenta, który przeżył to 11 mmol/l [96].

Krwawienie w ciągu pierwszej i drugiej doby po operacji, dynamika krwawienia nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy obiema grupami (z lewozymendanem i bez lewozymendanu). Teoretycznie badacz przypuszczał, że krwawienie może być istotnie większe w grupie lewozymendanu. Badacze z Bydgoszczy (Sikora) z CMU Mikołaja Kopernika w Toruniu wykazali w swoich badaniach, że lewozymendan in vitro i in vivo wykazuje cechy podobne do clopidogrelu. Blokuje receptor płytkowy GP IIB/ IIIA. Najsilniej wyrażone działanie występuje około 16-18 godziny podaży lewozymendanu [65].

Pozytywny aspekt wyżej wymienionego zjawiska to – brak wykrzepiania np. w naczyniach wieńcowych. Negatywny: obfite krwawienie podczas operacji kardiologicznej, które może zakończyć się nawet zgonem pacjenta. Jest wysoce niepożądanym działaniem, którego w kardiologii staramy się unikać.

W badaniu CHEETAH Giovanni Landoni i współpracownicy wykazali, że w grupie lewozymendanu jest dużo niższe zapotrzebowanie na krew i środki krwiopochodne takie jak KKCz, FFP, KKP. Różnica nie jest istotna statystycznie. [91]

Morfologia.

Bezpośrednio po zabiegu w Grupie I RBC i Hgb osiągnęły dużo wyższy poziom (różnica istotna statystycznie) w stosunku do Grupy II. W 1 dobie poziom Hgb i Hct istotnie (statystycznie) wyższy w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo. W 2 dobie po operacji tylko Hgb jest istotnie statystycznie wyższa w Grupie I niż w Grupie II.

Długość wentylacji pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym w grupie I była dużo krótsza od czasu wentylacji mechanicznej w grupie II.

W badaniach przeprowadzonych przez De Heart i wsp. w grupie lewozymendanu miał dużo krótszy czas wentylacji mechanicznej niż w grupie bez lewozymendanu. [92]

Częstość występowania bloków serca AV II i III st., które wymagały terapii rozrusznikiem zewnętrznym przez elektrody nasierdziowe bądź elektrodę endokawitarną nie różniła się pomiędzy obiema grupami.

Częstość występowania zaburzeń rytmu serca pod postacią częstoskurczów komorowych, nadkomorowych, ekstrasystolii nadkomorowych i komorowych, migotania komór, nie różniła się pomiędzy obiema grupami.

Pacjenci w grupie lewozymendanu mieli większe zapotrzebowanie na potas niż w grupie II - kontrolnej. [92]

W badaniach własnych badacz doszedł do innych wniosków niż badacze w trzech bardzo ważnych badaniach w Europie.

Badania: LEVO – CTS, CHEETAH, LICORN.

W badaniu LEVO – CTS Mehta R i wsp. doszedł do następujących wniosków: nie stwierdził różnic pomiędzy obiema grupami, jeżeli chodzi o śmiertelność 30 dniową, 30 dniową niewydolność nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego, zawału mięśnia sercowego w ciągu 5 dni oraz wspomaganie mechanicznego układu krążenia za pomocą IABP, ECMO, VAD. Jeżeli pod uwagę wziął jako twardy punkt końcowy zgon lub użycie urządzeń wspomagających układ krążenia to w grupie lewozymendanu 13,1% vs 11,4% w grupie placebo. Poza tym nie stwierdził różnic istotnych

statystycznie w długości pobytu na OIOM, ponownych hospitalizacji w ciągu 30 dni, zgonów w ciągu 90 dni. W grupie lewozymendanu pacjenci mieli rzadziej zespół małego rzutu serca 18,2% vs 25,7%; mniejsze zapotrzebowanie na inne leki inotropowo dodatnie 54,9% vs 62,7%.

Lewozymendan chorzy otrzymywali w momencie cięcia skóry, przez 1 godz. większą dawkę, przez kolejne 23 godz. we wlewie ciągłym mniejszą dawkę. Dawka sumaryczna była mniejsza niż u moich pacjentów.

Różnica wynikać może z: innej dawki lewozymendanu, czasu i momentu podaży (z prawie 24 godzinnym wyprzedzeniem), innej grupy chorych (w badaniu LEVO-CTS) chorzy byli operowani kardiochirurgicznie: CABG, CABG i AVR, MVR, MVPL i inne. Dużo większy przekrój zabiegów niż w mojej pracy (CABG i CABG i MVPL).

Jeżeli chodzi o twarde punkty końcowy taki jak zgon pacjenta to moje badania są spójne z pracą Prof. Mehty. [86]

W badaniu CHEETAH, Landoni Giovanni i wsp. doszedł do następujących wniosków: nie ma różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą z lewozymendanem a placebo w śmiertelności 30 dniowej (zmarło 12,9% pacjenta w grupie lewozymendanu i 12,8% pacjentów w grupie placebo). Z tego powodu badanie zostało nagle przerwane. Poza tym nie było istotnych statystycznie różnic w: długości wentylacji mechanicznej (19 godz. Vs 21 godz.); czasie pobytu na OIOMie (72 godz. Vs 84 godz.); czasie pobytu w szpitalu (14 dni vs. 14 dni). Poza tym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu hipotensji i zaburzeń rytmu serca.

Do podobnych wniosków z wyjątkiem czasu pobytu na OIOMie i w szpitalu doszedł autor niniejszej pracy. [91]

Jest różnica w ilości chorych, którzy potrzebowali terapii nerkozastępczej (RRT – renal replacement therapy). W grupie lewozymendanu było 24 chorych vs. 33 chorych. Różnica była nieistotna statystycznie !!!

Do podobnych wniosków doszedł w swojej pracy Zhen i wsp. [107].

Różnice w wynikach badań oraz brak zmniejszenia śmiertelności może wynikać ze zbyt małej dawki lewozymedanu i zbyt długiej podaży. Dawka: średnio chory otrzymał 0,066 +/- 0,031 mcg/kg/min. przez 32 godz. +/- 13,5 godz. Lewozymendan. Chorzy nie otrzymywali bolusa, żeby uniknąć wystąpienia hipotensji zagrażającej życiu. Minimalnie chory otrzymywał około 2,5 mg w ciągu doby, maksymalnie 6,25 mg na dobę. W mojej pracy chorzy otrzymywali bez względu na masę ciała 12,5 mg na dobę. Leki powinniśmy dawkować na masę należną a nie obecną. „Nie leczymy” tłuszczu. [91]

Drugi aspekt to czas podaży wydłużony aż do 48 godzin. Mogło mieć zasadniczy wpływ na efekty i wyniki badania CHEETAH. Autorzy pracy sami wysnuwają powyższe wnioski co do zbyt małej dawki, podawanej zbyt długo i ja się z nimi zgadzam.

Duży wpływ mogła mieć grupa pacjentów. Do badania byli włączeni chorzy z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) średnią 50%. ??? Gdzie chorzy z upośledzoną funkcją LV? Dokładnie: Z EF < 25% - 4,5 %; Z EF 25 – 40 % - 22,3 %; Z EF > 40% - 73% pacjentów.

Prawdopodobnie grupa chorych, która odniesie największe korzyści z terapii lewozymendanem to pacjenci z EF poniżej 35%, chociaż wydaje się, że w moich badaniach największe różnice i największe korzyści odnoszą pacjenci z EF 25-35%. Chorzy z frakcją poniżej 20% przebieg śród- i pooperacyjny mają podobny do chorych z grupy kontrolnej. [91]

Nie wiem, w którym momencie włączano lewozymendan w badaniu CHEETAH. Prawdopodobnie podczas rozpoczęcia zabiegu operacyjnego, czyli na sali operacyjnej i kontynuowano na OIOMie po operacji. Według mnie jest to stanowczo za późno.

Już obecnie rozlegają się głosy, że lewozymendan powinno się włączyć dwie doby przed zabiegiem. Niektórzy znawcy tematu podają, że oprócz włączenia z większym wyprzedzeniem powinno się podawać dwie doby i

dwa razy większą dawkę: 2 x 12,5 mg (jednej doby 12,5 mg i kolejnej doby następne 12,5 mg).

Wydaje mi się, że w naszej szarej rzeczywistości dawka i moment włączenia leku jest optymalny i odpowiedni. Jedna fiolka 12,5 mg Simdaxu kosztuje obecnie 3300 PLN.

W badaniu LICORN Bernard Cholley i wsp. badał wpływ lewozymendanu na występowanie zespołu małego rzutu serca u chorych z niską frakcją wyrzutową lewej komory poddawanych operacjom kardiochirurgicznym (różnym) w krążeniu pozaustrojowym. Do badania zakwalifikowano 335 chorych z EF<40%. 167 chorych otrzymało lewozymendan w dawce 0,1 mcg/kg/min czyli 12,5 mg w ciągu doby. W metodyce nie znalazłem momentu podłączenia wlewu lewozymendanu/placebo, ale prawdopodobnie na sali operacyjnej przed cięciem skóry i kontynuowano podaż na OIOMie po operacji, 168 chorych otrzymało placebo. Punktem końcowym było wystąpienie zespołu małego rzutu serca, potrzeba leczenia katecholaminami w ciągu 48 godzin od zakończenia operacji, potrzeba dołączenia do operacji mechanicznego wspomaganie lewej komory serca w ciągu 96 godzin od operacji, potrzeba włączenia leczenia nerkozastępczego po operacji bez względu na czas włączenia RRT. Spośród chorych włączonych do badania 333 ukończyło badanie. Punkt końcowy wystąpił u 52% chorych z grupy lewozymendanu i 61% chorych z grupy placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie. [97].

Poza tym:

Śmiertelność w szpitalu w grupie I wynosiła 6% vs. 7% w grupie II.

P = 0,59.

Śmiertelność do 28 dni w grupie I wynosiła 7% vs. 5% w grupie II.

P = 0,39.

Śmiertelność do 180 dni w grupie I wynosiła 8% vs. 10% w grupie II.

P = 0,59.

Hipotensja częściej występowała w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła 57% vs 48%. FAP wystąpił częściej w grupie lewozymendanu 50% vs placebo 40%. [97]

Badacze nie znaleźli powiązań pomiędzy frakcją wyrzutową  $EF < 30\%$ ; rodzajem operacji, przedoperacyjnym zażywaniem beta – blokerów, użyciem katecholamin, zastosowaniem w terapii wspomaganie mechanicznego lewej komory serca pod postacią balonu do kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP – intra aortic ballon pump).

Pacjenci z frakcją wyrzutową 30 - 40% stanowili 80% w grupie lewozymendanu i 77% w grupie placebo. Chorzy z frakcją wyrzutową  $< 30\%$  stanowili 20% vs 23%.

Czas reperfuzji nie różnił się w obu grupach 29 min. vs 30 min.

W grupie lewozymendanu więcej chorych wymagało wlewu amin katecholowych po odłączeniu krążenia pozaustrojowego (CPB – cardio - pulmonary by-pass) niż w grupie placebo: 90% vs 83%.

Różnica istotna statystycznie,  $p = 0,04$  dotyczyła zastosowania w leczeniu hipotensji epinephryny we wlewie iv. W grupie lewozymendanu była potrzebna u 5% chorych, w grupie placebo u 1% pacjentów.

Pozostałe wyniki badania:

Zapotrzebowanie na aminy katecholowe w ciągu 48 godzin było niższe w grupie badanej niż w grupie placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie. FAP po operacji wystąpił w grupie lewozymendanu u 50% pacjentów, w grupie placebo u 40%. Wynik podobny z moimi ustaleniami.

Blok AV III st. wystąpił w grupie I u 4% chorych vs. 9% w grupie II. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Potrzeba leczenia antyarytmicznego (amiodaron) już na sali operacyjnej wystąpiła u 11% chorych w grupie lewozymendanu i 4% chorych w grupie placebo,  $p = 0,007$ . Wynik JEST istotny statystycznie. [97]

Jeżeli chodzi o pooperacyjne niedotlenienie mięśnia sercowego to pomiędzy obiema grupami nie występują żadne różnice. Tak samo jak w mojej pracy. Badanie LIDO. W badaniu LIDO udział wzięło 203 chorych z niską frakcją wyrzutową. W badaniu lewozymendan porównano z dobutaminą. Dawka lewozymendanu wyniosła 0,1-0,2 mcg/kg/min. Długość wlewu to 24 godziny.

W badaniu LIDO oceniano objawy u chorych z CHF (cardiac heart failure). Po 24 godz. zmniejszyły się w podobnym stopniu w obu grupach, ale duszność zmniejszyła się w grupie lewozymendanu u 68% chorych i 59% w grupie dobutaminy. Odczucie zmęczenia zmniejszyło się u 63% chorych w grupie I i 47% w grupie II. [98].

Śmiertelność w 31 dniu w tym badaniu wyniosła: w grupie I 8%, w grupie II 17%,  $p = 0,049$ . Po 180 dniach odpowiedni w grupie I - 26% i w grupie II - 38%,  $p = 0,029$ .

Badanie RUSLAN dotyczyło bezpieczeństwa stosowania lewozymendanu u chorych z niską frakcją wyrzutową lewej komory serca spowodowanej ciężkim, świeżym zawałem mięśnia sercowego. Do badania włączono 504 chorych w ciągu pięciu dni od wystąpienia zawału serca. Dawka lewozymendanu wynosiła 0,1-0,4 mcg/kg/min, długość podaży wynosiła 24 godziny. Śmiertelność w 14 dniu wyniosła w grupie I 12% i 20% w grupie II,  $p = 0,031$ . W 180 dniu śmiertelność wyniosła w grupie I 23% vs 31% w grupie II,  $p = 0,053$ . [99].

Badanie REVIVE II dotyczyło określenia nowego, złożonego punktu końcowego. W badaniu wzięło udział 600 chorych. Dawka lewozymendanu to 0,1-0,2 mcg/kg/min podawanego przez 24 godziny.

Badanie dotyczyło między innymi oceny objawów niewydolności serca.

Wynik podzielono na trzy grupy: poprawa, pogorszenie i brak zmian. Ocen dokonywano po 6, 24 godzinach i po 5 dniach leczenia.



Wyniki: poprawa wystąpiła u 19,4% chorych w grupie I vs 14,6% w grupie II; pogorszenie wystąpiło u 19,4% vs 27,2%. Bez zmian 61,2% vs 58,1%.

Oprócz objawów badano zapotrzebowanie na inne leki stosowane w leczeniu zaostrzenia niewydolności serca. W grupie lewozymendanu 15% chorych wymagało dodatkowej terapii vs 26% chorych w grupie placebo.

Śmiertelność w badaniu w grupie Lewozymendanu wyniosła 15% vs 12% w grupie placebo w 90 dobie badania.  $P = 0,21$ , czyli wynik nie jest istotny statystycznie. [100]

Jeżeli chodzi o długość hospitalizacji to w grupie lewozymendanu była krótsza i wyniosła 7 dni vs 9 dni w grupie placebo.

Badanie SURVIVE. Do badania zakwalifikowano 1327 chorych. W tym badaniu porównywano wpływ lewozymendanu i dobutaminy na śmiertelność. W grupie lewozymendanu chorzy przez 24 godziny otrzymywali wlew leku w dawce 0,1-0,2 mcg/kg/min.

W badaniu SURVIVE oceniano między innymi poziom w surowicy nBNP. Jest dużo niższy niż po wlewie dobutaminy, jak długo utrzymuje się efekt obniżenia nBNP nie wiadomo, bo ostatni pomiar był wykonany w 5 dobie badania. W moich badaniach również jest niższy poziom BNP w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo.

Śmiertelność w badaniu w 180 dniu w grupie I wyniosła 26% vs 28% w grupie II.  $P = 0,40$ . [101]

Jeżeli chodzi o śmiertelność związaną z podażą pacjentom lewozymendanu Landoni G. i wsp. przeprowadził metaanalizę. Ogólna liczba pacjentów wyniosła 5480, z czego 2915 leczono lewozymendanem. Śmiertelność objęła 20% chorych leczonych lewozymendanem i 25,6% chorych w grupie placebo. [101]

W innym badaniu – ALARM – HF wykazano, że pacjenci, którzy w szpitalu wymagają terapii aminami katecholowymi częściej umierają: 25,9% vs 5,2% (chorzy, którzy nie wymagają terapii za pomocą amin katecholowych).  $P <$

0,0001. Pierwszym lekiem inotropowo dodatnim, który ma korzystny współczynnik, tzn. nie zwiększa śmiertelności to lewozymendan. [101]

Nasuwa się bardzo mądre pytanie. Czy aminy katecholowe zmniejszają przeżywalność pacjentów operowanych na kardiochirurgii?

Odpowiedź nie jest do końca jednoznaczna i oczywista. Jest grupa chorych, którzy muszą otrzymywać leki z wyżej wymienionej grupy czy to się nam podoba czy też nie. Na pewno lewozymedan pozwoli zmniejszyć łączną dawkę amin katecholowych, którą otrzymują chorzy, pozwoli skrócić okres leczenia aminami katecholowymi. Jest to ze wszech miar pozytywne i pożądane działanie lewozymendanu.

Uczeni analizujący różne parametry u chorych w badaniu REVIVE II doszli do pewnego wniosku. Otóż lewozymendan powoduje znaczny spadek ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli włączymy lek do terapii u chorych z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym krwi rzędu: skurczowe < 100 mmHg, rozkurczowe < 60 mmHg to mamy dużo więcej hipotensji prowadzących do zgonu pacjentów niż w grupie placebo. Zgony: 27% vs 16%. Jest bardzo ważny i istotny wniosek, ponieważ nie możemy włączać lewozymendanu chorym z niskim ciśnieniem tętniczym krwi. W pierwszej kolejności musimy podnieść ciśnienie krwi, następnie włączyć do terapii lewozymendan [100].

W badaniu Bergh i wsp. wykazał, że w 48 godzinie po rozpoczęciu wlewu lewozymendanu (wlew 24 godzinny), wywiera silniejszy wpływ na parametry hemodynamiczne (takie jak CI oraz PCWP) niż 48 godzinny wlew dobutaminy u chorych z CHF i niską frakcją wyrzutową lewej komory.

Wyżej wymieniony efekt jest jeszcze bardziej wyrażony u chorych, leczonych lekami beta adrenolitycznymi. W kardiologii i kardiochirurgii zażywanie przez chorych leków beta adrenolitycznych jest powszechne (zażywają prawie wszyscy pacjenci z chorobą niedokrwinną serca) [103].

W badaniach dotyczących wpływu na nerki badacze wykazali korzystny wpływ lewozymendanu na poziom GFR (glomerular filtration rate). Co

ciekawe czym później badamy od dnia infuzji tym wyższy jest poziom GFR (glomerular filtration rate), czyli niższy poziom kreatyniny we krwi. Szczyt efektu przypadł na 3 dobę, efekt był widoczny jeszcze 14 dni po zakończeniu wlewu lewozymendanu. Dobutamina nie wywołuje wyżej omówionego efektu. Oprócz efektów pośrednich poprawiających przepływ nerkowy, lewozymedan wywiera bezpośredni wpływ na naczynia nerkowe (tętniczki w kłębuszkach). Udowodnił to w swojej pracy Bragadottir i wsp.

Lewozymendan rozszerza tętniczkę przedkłębuszkową, nie mając wpływu na tętniczkę zakłębuszkową, w ten sposób zwiększa współczynnik filtracji kłębuszkowej. [104]

Wpływ na funkcję wątroby.

W moich badaniach poziom AspAT i AlAT był niższy w Grupie I niż w Grupie II. AlAT tylko po operacji, AspAT był niższy po operacji, w 1 oraz w 2 dobie (różnica istotna statystycznie). Natomiast w badaniu SURVIVE wykazano spadek aminotransferaz w obu grupach. Powyższy efekt był lepiej wyrażony w grupie lewozymendanu niż w grupie dobutaminy. Wynik nie jest istotny statystycznie. [101].

Bezpieczeństwo stosowania lewozymendanu.

W badaniu SURVIVE [101] stwierdzono:

Częstsze występowanie działań niepożądanych leku, 15,5% w grupie badanej i 13,9% w grupie kontrolnej.  $P = NS$

Niedociśnienie wystąpiło u 7,9% chorych w grupie I i 7,3% chorych w grupie II.  $P = NS$ .

Częstoskurcz komorowy wystąpił u 12,3% chorych w grupie lewozymendanu i 17% chorych w grupie placebo.  $P = 0,019$ . Migotanie przedsionków wystąpiło u 6,1% chorych w grupie

lewozymendanu i 3,6% chorych w grupie placebo.  $P = 0,048$ . Ekstrasystolia komorowa wystąpiła u 1,5% chorych w grupie lewozymendanu i 0,9% chorych w grupie placebo.  $P = NS$ .

Częstoskurcz komorowy o typie Torsade de Pointes wystąpił u 0,6% chorych w grupie lewozymendanu i 0,8% chorych w grupie placebo. P = NS.

W moich badaniach stwierdzono, że lewozymendan obniża nieznacznie ciśnienie tętnicze krwi. Żaden chory nie miał hipotensji zagrażającej życiu (po włączeniu lewozymendanu), żaden nie wymagał wlewu leków wazopresyjnych (levonoru). Najbardziej narażeni na hipotensję byli pacjenci w pierwszej fazie badania, czyli po przyjęciu na OIOM przed zabiegiem operacyjnym. Ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia niebezpiecznego spadku ciśnienia tętniczego krwi opisywanego dość szeroko w dostępnym piśmiennictwie oraz w materiałach informacyjnych dotyczących leku, wszyscy chorzy byli monitorowani inwazyjnie, bacznie obserwowani przez personel OIOM pielęgniarski i lekarski, wszyscy otrzymywali jednocześnie wlew krystaloidu (500 ml sterofundinu), suplementację potasu na bieżąco pod kontrolą laboratoryjną. Niektórzy chorzy wymagali podaży dodatkowej objętości krystaloidów, było to związane z obfitą diurezą, której nie forsowano i nie stymulowano przed zabiegiem operacyjnym. Nie podawano bolusa lewozymendanu.

Prawdopodobnie dlatego uniknięto nadmiernego i niebezpiecznego spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Spadek ciśnienia krwi obserwowaliśmy na sali operacyjnej po indukcji znieczulenia, ale nie było różnicy istotnej statystycznie pomiędzy obiema grupami. Spadek był minimalnie większy w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo.

U żadnego pacjenta nie wystąpiła reakcja nietolerancji/ nadwrażliwości na lek.

U żadnego chorego nie wystąpił wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktoidalna.

Wystąpiło napadowe migotanie przedsionków, ale po zabiegu operacyjnym, nie przed nim. Różnica nieistotna statystycznie. Prawdopodobnie było to

związane z dosyć znaczną diurezą, spadkiem poziomu potasu i magnezu w surowicy, znacznymi wahaniami wolemii.

Nie notowano częstoskurczy komorowych z tętnem i bez tętna, nie notowano również częstoskurczy komorowych typu Torsade de Pointes.

Moim zdaniem lewozymendan to lek bezpieczny, nie pozbawiony pewnych wad i wymagający wzmożonej uwagi personelu podczas podaży, zwłaszcza włączonej przed zabiegiem operacyjnym w okresie oczekiwania na zabieg. Chory powinien być monitorowany, najlepiej inwazyjnie, tak samo jak chory poddany anestezji do zabiegu kardiochirurgicznego.

Próba dobutaminowa.

Stanowi największy problem, jeżeli chodzi o odniesienie do wyników próby u chorych i interpretację oraz powiązanie z innymi wynikami w mojej pracy oraz wpływem na zachowanie parametrów hemodynamicznych, przebiegu pooperacyjnego u moich pacjentów.

Próba dobutaminowa ma odpowiedzieć na pytanie czy mięsień sercowy ma zachowane rezerwy i możliwość zwiększenia siły skurczu. Jest to istotne zagadnienie z punktu widzenia kardiochirurga, kardioanestezjologa i pacjenta, ponieważ daje wyobrażenie czy wykonanie pomostów przyniesie poprawę kurczliwości mięśnia sercowego, kardioanestezjologowi dostarczy informacji czy włącznie amin katecholowych podczas zabiegu, reperfuzji, po operacji da efekt pod postacią wzrostu kurczliwości mięśnia sercowego i zapobiegnie wystąpieniu zespołu małego rzutu serca/ wstrząsu kardiogenego po zabiegu operacyjnym, co się bezpośrednio wiąże z większą śmiertelnością. Z obserwacji własnych u pacjentów z EF w granicach 20-30%, mały wzrost frakcji wyrzutowej serca podczas próby dobutaminowej, rzędu 1-2% (czyli ok. 5 - 10% ilościowo w stosunku do wartości wyjściowej) powodował najczęściej problemów z chorym podczas operacji oraz po operacji podczas pobytu na OIOMie. Chorzy najdłużej przebywali na OIOMie, otrzymywali największe dawki amin katecholowych, wymagali najdłużej wsparcia

mechanicznego lewej komory pod postacią IABP. Bardzo często rozwijali po operacji LCOS, niewydolność wielonarządową, pod postacią niewydolności oddechowej, niewydolności nerek, niewydolności wątroby. Wymagali RRT - renal replacement therapy. Ogólnie stwarzali najwięcej problemów, wygenerowali największe koszty leczenia. Tacy pacjenci byli w obu grupach, ich przebieg pooperacyjny nie różnił się pomiędzy obiema grupami pacjentów. Różnice nie są istotne statystycznie. W powyższej grupie chorych najczęściej występował LCOS, CS i CS zakończony zgonem.

Włączenie lewozymendanu w tej grupie chorych według mnie nie przynosi żadnych korzyści. Grupa chorych tego typu była bardzo mała i żeby odpowiedzieć szerzej na dane zagadnienie są potrzebne kolejne badania wykonane na dużo większej grupie pacjentów.

Chorzy, którzy podczas próby dobutaminowej mieli duży przyrost kurczliwości LV, czyli wzrost EF, np. z 25 do 33% (wzrost o 30%), nie stwarzali dużych problemów w obu grupach, czyli grupie lewozymendanu jak i placebo. [53,54,55,56,57,58].

Efekt odległy po operacji, czyli trwały wzrost frakcji wyrzutowej, remodeling lewej komory serca również dotyczy chorych, którzy w próbie dobutaminowej wykonanej przed operacją mieli duży przyrost frakcji wyrzutowej.

Osobiście uważam, że odległy, długotrwały wzrost frakcji wyrzutowej nie jest zależny od włączenia przed zabiegiem lewozymendanu (po takim okresie od operacji nie działa), ale przede wszystkim od trafnej kwalifikacji do leczenia operacyjnego i od optymalnie wykonanej operacji pod względem technicznym. Trwałe przywrócenie ukrwienia, utlenowania mięśnia sercowego, który posiadał rezerwy, powoduje trwały przyrost frakcji wyrzutowej. Leczy objawy choroby niedokrwiennej serca.

## 6. WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Lewozymendan zastosowany przed zabiegiem operacyjnym nie zmniejsza ryzyka wystąpienia okołoperacyjnego zawału mięśnia sercowego.
2. Lewozymendan nie zmniejsza częstości występowania zespołu małego rzutu serca (LCOS) w okresie pooperacyjnym.
3. Lewozymendan nie zmniejsza częstości występowania wstrząsu kardiogenego (CS) we wczesnym okresie pooperacyjnym.
4. Lewozymendan nie zmniejsza śmiertelności po zabiegach CABG u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.
5. Lewozymendan nie zwiększa frakcji wyrzutowej lewej komory serca (EF) przed wypisem pacjenta z oddziału do domu.
6. Lewozymendan skraca czas mechanicznej wentylacji pacjentów.
7. Lewozymendan skraca czasu pobytu chorych w OIOM oraz skraca czas pobytu w szpitalu.
8. Lewozymendan zmniejsza zapotrzebowanie na aminy katecholowe oraz wazopresory. Skraca czas stosowania w/wym. leków.
9. Lewozymendan nie zmniejsza liczby chorych, którzy wymagają mechanicznego wspomaganie serca takich jak: IABP i ECMO.
10. Lewozymendan zwiększa CI, SVI, LVSWI, HR obniża SVRI, PCWP, CVP.
11. Lewozymendan nie zmniejsza częstości niewydolności nerek po CABG i CABG z MVPI.
12. Lewozymendan zmniejsza krwawienie po zabiegu CABG i CABG z MVPI.
13. Lewozymendan nie zwiększa częstości występowania AF u chorych po zabiegach CABG i CABG z MVPL/MVR z niską EF.

## 7. PIŚMIENNICTWO

1. Religa Z. "Zarys kardiologii". PZWL. Warszawa 1993: 11-17.
2. Hattersley P. Activated coagulation time of whole blood. JAMA 1966; 196: 436-440.
3. Bull B., Korpman R., Huse W., Briggs B. Heparin therapy during extracorporeal circulation: I. Problems inherent in existing heparin protocols. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 69: 674-684.
4. Young J., Kisker C., Doty D. Ann. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. Thorac Surg 1978;26(3):231-40.
5. Bull B., Korpman R., Huse W., Briggs B. Heparin therapy during extracorporeal circulation: II. The use of dose – response curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 69: 685-689.
6. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 1912;59:2015-2019.
7. Zembala M. i wsp. "Chirurgia naczyń wieńcowych". Wydanie I. PZWL. Warszawa 2002: 43-46, 127-130, 143-149, 172-177.
8. NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienność w Polsce. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji. Warszawa. 2020; 4-5, 38-42.
9. Strzelecki Z, Szymborski J. Rządowa rada populacyjna. Monografia. Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Warszawa 2015: 40-41, 44-59, 70-81.
10. Giec L. (red): "Choroba niedokrwienność serca". Wydawnictwo Lekarskie PZWL. ISBN 83-200-2262-2.
11. Szczeklik, A. (red): "Choroby wewnętrzne". Medycyna



Praktyczna. ISBN 83-7430-069-8.

12. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018) Grupa Robocza ds. rewaskularyzacji mięśnia sercowego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). *Kardiologia Polska* 2018; 76, 12: 1585–1664;
13. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019) Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Opublikowano w 2019 roku: ([www.ptkardio.pl/Wytyczne-278](http://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278)) oraz „Kardiologii Polskiej” ([www.mp.pl/kardiologiapolska](http://www.mp.pl/kardiologiapolska))
14. Vitale C, Spoletini I, Malorni W et al. Efficacy of Trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina — the VASCO-angina study. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 1078–1081.
15. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B et al. Trimetazidine Improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1814–1821.
16. Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E et al. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: Relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J*, 2003; 146: 291–297.
17. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*, 2002; 359: 1269–1275.

18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014  
ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization:  
the Task Force on Myocardial Revascularization of the European  
Society of Cardiology (ESC) and the European Association for  
Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).  
Developed with the special contribution of the European  
Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions  
(EAPCI). *Eur Heart J*, 2014; 35: 2541–2619.
19. Daniel Merk i wsp. Surgical Treatment of Ischaemic Heart failure  
Trial. *JCF*, 2011; Vol. 17: 971-972.
20. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej  
i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku Grupa  
Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego  
(ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej  
niewydolności serca. Dokument opracowano przy  
szczególnym udziale Heart Failure Association (HFA)  
*ESC Kardiologia Polska* 2016; 74, 10: 1037–1147;
21. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013  
ESC guidelines on the management of stable coronary  
artery disease. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2949–3003.
22. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD et al. Surgical  
treatment of moderate ischemic mitral regurgitation.  
*N Engl J Med*, 2014; 371: 2178–2188.
23. Acker MA, Parides MK, Perrault LP et al. Mitral-valve  
repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation.  
*N Engl J Med*, 2014; 370: 23–32.
24. Drożdż J. i wsp. "Terapia niewydolności serca". Wydanie II  
zaktualizowane. Termedia wydawnictwa medyczne. Poznań 2012:  
69 – 71, 75-77, 88-91, 98-99, 274-281.

25. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*, 2003; 108: 977–982.
26. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, 1992; 327: 685–691.
27. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 803–869.
28. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2010; 3623: 228–238.
29. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries 1998–2008. *JAMA*, 2011; 306: 1669–1678.
30. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1695–1702.
31. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 684–694.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013; 128: 1810–1852.

33. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*, 1967; 20: 457–464.
34. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007; 93: 1137–1146.
35. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 2003; 289: 194–202.
36. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*, 2002; 4: 531–539.
37. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*, 2014; 16: 772–777.
38. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1887–1894.
39. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*; 2016; 18: 242–252.
40. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG et al. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *Med J Aust*, 2006; 184: 151–154.
41. Tiller D, Russ M, Greiser KH et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population — the CARLA study. *PLoS One*, 2013; 8: e59225.
42. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V et al. Prevalence of preclinical

- and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 718–729.
43. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med*, 2000; 109: 605–613.
  44. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study). *Am J Cardiol*, 2011; 108: 1289–1296.
  45. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder GS et al. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J*, 2003; 145: 742 – 748.
  46. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 251–259.
  47. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta - analysis. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1750–1757.
  48. Owerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*, 2014; 2: 429–436.
  49. Levy WC. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*, 2006; 113: 1424–1433.

50. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation*, 2007; 116: 392–398.
51. Perez Vela J.L., Benitez M. Carrasco G., I wsp.: Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. *Med Intensiva*. 2012; 36(4): 277-287.
52. Perez Vela J.L., Rivera J., Alcala Llorente M., I wsp. Low cardiac output syndrome in the postoperative period of cardiac surgery. Profile, differences in clinical course and prognosis. The ESBAGA study. *Med Intensiva*. 2018; 42(3): 159-167.
53. Miśkowiec D., Lipiec P. : Ocena żywotności mięśnia sercowego w praktyce klinicznej. *Kardiologia po Dyplomie 07-08.2016*: 48-55.
54. Camici PG, Prased SK. Stunning, hibernation and assesment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117: 103-114.
55. Płońska – Gościński E, Kostkiewicz M, Pas ewicz M. Myocardial viability imaging in ischaemic heart disease, part 1: current role echocardiography and CMR. Expert consensus statement of the Polish Clinical Forum for Cardiovascular Imaging. *Kardiol Pol*. 2012; 70: 744-755.
56. Belli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990; 82: 723-38.
57. Rakimtalla SM. The hibernation myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-21.
58. Allman KL, Shaw LJ. Myocardial viability testing and impact of revascularisation on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta – analysis. *J Am cardiol* 2002; 39: 1151 – 1158.
59. Opie L., Gersh B. "Drugs for the heart". Eight edition. Elsevier

- Saunders Philadelphia 2013: 169-223.
60. Rybicki Z. "Intensywna terapia dorosłych – kompendium". Makmed. Lublin. Wydanie I. 2010: 297-302.
  61. Śługaj I i wsp. Pharmindex. Lecznictwo zamknięte i onkologia. CMP Medica Poland Sp. z o.o. Warszawa. 2005. L39-L129.
  62. Ganong WF „Fizjologia”. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1994. Wydanie 1. 126-130.
  63. Lewozymendan – materiały rejestracyjne. Orion Corporation, Espoo, Finlandia. 2015: 2-20.
  64. Kikusa M. i wsp.: Disaggregatory effect of PGE1 amrinone and milrinone on platelet aggregation in human whole blood. Platelets 2000 Dec; 11 (8): 446-458.
  65. Sikora J i wsp. Impact of levosimendan on platelet function. Thrombosis Research 159 (2017) 76–81.
  66. "Kompendium leków". Medycyna Praktyczna. 2020.
  67. PubChem 2020; pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
  68. DrugBank 2020; drugbank.ca
  69. Bisson J. „Inotropes or Pressors”. 2012, Jamie Bisson. 12-20.
  70. Hensley A.F., wsp. „A Practical Approach to Cardiac Anesthesia”. Fifth Edition. Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia. 2013: 25-50.
  71. Kaplan J i wsp. „Essentials of Cardiac anesthesia”. Saunders Elsevier. Philadelphia 2010, Wydanie 1. 148-152.
  72. Barash P i wsp. „Handbook of Clinical Anesthesia”. 7 wydanie, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2010: 620, 990-992.
  73. Paw H. i wsp.: „Leki w intensywnej terapii od A do Z”. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2011. Wydanie 1. 309-317.
  74. Barash P.G. i wsp. „Clinical Anesthesia”. Wydanie 3. Lippincot.

Philadelphia 1989: 172-207.

75. Bojar R M i wsp. „Manual of Perioperative Care in Cardiac Surgery”. Wydanie 1. Wiley – BlackWell New York, 2011. 437-460.
76. Nielsen et al. Intraoperative milrinone versus dobutamine in cardiac surgery patients: a retrospective cohort study on mortality. *Critical Care* (2018), 22: 51.
77. Marino P. „Intensywna terapia”. Wydanie II polskie. Urban i Partner. Wrocław 2001: 281-302.
78. Bartlett R.H. „Fizjologia stanów krytycznych”. Wydanie 1. PZWL. Warszawa 1999: 45-51.
79. McGee W.T. i wsp. „Skrócony przewodnik terapii krążeniowo – oddechowej”. Wydanie IV. Edwards. Irvine 2018: 1.1-10.17.
80. McGee W.T. "Hemodynamic optimization through perioperative Goal – Directed Therapy”. First Edition. Edwards. Irvine 2018: 2-26.
81. Giec L., Herman Z.S. „Farmakoterapia chorób układu sercowo – naczyniowego”. Wydanie 3. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1995: 17-53.
82. Kostowski W, Kubikowski P. „Farmakologia. Podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej”. Wydanie 4. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1994: 300-315.
83. Aitkenhead AR i wsp. „Anestezjologia”. Wydanie 2. Urban i Partner. Wrocław 2008: 118-130.
84. Gaciong Z, Narkiewicz K. Leki beta – adrenolityczne w terapii nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze. Supplement E.* (2008): E1-E2.
85. Lands A.M., Arnold A. McAnliff JP i wsp. Differentiation of receptor systems activated by sympathicomimetics amines. *Nature.* 1967; 214: 597-598.



86. Mehta RH i wsp. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 376; 21. 2017: 2032-2042.
87. Lahtinen i wsp. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine.* 39 (10): 2263-2270, October 2011.
88. Eriksson H I i wsp. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 2009 Feb;87 (2):448-54.
89. Landoni G. i wsp. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Review J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Feb; 24(1):51-7.
90. Sanfilippo F i wsp. Levosimendan for patients with severely reduced left ventricular systolic function and/or low cardiac output syndrome undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* (2017) 21:252.
91. Landoni G, Lomivorotov V V, Alvaro G, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2021-2031.
92. De Hert SG i wsp. The Effects of Levosimendan in cardiac Surgery patients with Poor Left Ventricular Function. *Anesthesia and Analgesia.* Vol. 104, No 4, 2007: 766-773.
93. Jorgensen K i wsp. Effects of Levosimendan on Left Ventricular Relaxation and Early Filling at Maintained Preload and Afterload Conditions After Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Circulation.* Vol 117. No 8. 2008: 1075-1081.
94. Zangrillo A i wsp. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled

- studies. Review J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009 Aug;23(4):474-8.
95. Lilleberg J i wsp. Duration of the haemodynamic action of a 24 – h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. Eur J heart fail. 9; 910: 75-82.
  96. Sejboth J . Prognostyczne znaczenie mleczanów w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddanych pomostowaniu naczyń wieńcowych z użyciem krążenia pozaustrojowego. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. ŚUM Wydział Nauk o Zdrowiu. Katowice 2018.
  97. Cholley B i wsp. Effect of Levosimendan on low cardiac output syndrome in Patient with Low Ejection Fraction undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Rand. Clin. Trial. JAMA 2017; 318(6): 548-556.
  98. Follath F i wsp. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low – output heart failure (the LIDO study); a Randomized double – blind trial. Lancet 360 (9328): 196 - 202.
  99. Meisayer V i wsp. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer levosimendan in patients with left ventricular failure due to acute myocardial infarction. A randomized, double blind study (RUSSLAN). Eur. Heart J. 23 (18): 1422-32.
  100. deLissavoy G i wsp. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. Eur. J. Health Econ. 11;2;2010: 185-93.
  101. Mebazza A i wsp. Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized Trial. JAMA 2007; 297(17): 1883-91.
  102. Mebazza A i wsp. Short term survival by treatment Patients Hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF

registry using propensity scoring methods. *Int. Care Med.* 2011. 37 (2):220-231.

103. Bergh J i wsp. Intravenous levosimendan vs dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta – blockers. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 404-410.
104. Bragadottir G i wsp. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo controlled study. *Crit Care Med.* 2013; 41(10): 2328-35.
105. Eriksson HI i wsp. Levosimendan Facilitates weaning from cardiopulmonary by-pass in patients undergoing coronary artery by-pass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(2): 448-454.
106. Leriv R i wsp. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output syndrome in high- risk patient with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol* 2012; 17(3): 125-130.
107. Zhen C i wsp. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta – analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(3): 408-416.
108. Lomivorotov W i wsp. Levosimendan vs an intra – aortic balloon pump in high – risk cardiac patients. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2012; 26(4): 596-603.
109. Toller W i wsp. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery. European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015; 184:323-336.

## 8. STRESZCZENIE

Choroba niedokrwienna serca jest jedną z głównych przyczyn umieralności i chorobowości na całym świecie. Bardzo duża zachorowalność sprawia, że liczba wykonywanych operacji pomostowania aortalno – wieńcowego będzie rosła. Z powodu wydłużania się długości życia wśród mężczyzn i kobiet, będzie rosła populacja chorych z chorobą niedokrwienną serca, która współistnieje z niewydolnością serca z niską frakcją wyrzutową lewej komory i/lub niedomykalnością zastawki dwudzielnej. Pacjenci będą wymagali zabiegu kardiochirurgicznego pomostowania aortalno – wieńcowego i plastyki bądź wymiany zastawki mitralnej.

Celem podjętych badań była: ocena skuteczności działania leku Lewozymendan, podawanego w okresie śródoperacyjnym (obserwacja wczesna), u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową mięśnia sercowego, wymagających operacji pomostowania tętnic wieńcowych.

Badanie przeprowadzono u: 47 chorych w grupie badanej w wieku  $66,5 \pm 7,8$  oraz u 50 chorych w grupie kontrolnej, w wieku  $67,2 \pm 7,5$ .

Metody badań obejmowały: Pacjentów losowo przydzielano do jednej z dwóch grup: 1. Badanej i 2. Kontrolnej. Populację stanowili chorzy leczeni w Klinice Kardiochirurgii CSK UM w Łodzi.

Chorzy przydzieleni losowo do grupy badanej otrzymali od 12 do 16 godz. przed operacją lewozymendan w stałym wlewie

dożylnym, bez bolusa przez okres 24 godzin, w dawce 0,11 mcg/kg/min (dawka łączna 12,5 mg).

Chorzy przydzieleni losowo do grupy kontrolnej otrzymali od 12 do 16 godz. przed operacją placebo (0,9 % NaCl) w stałym wlewie dożylnym, bez bolusa przez okres 24 godzin.

Skuteczność zastosowania lewozymendanu oceniana była na podstawie częstości występowania niekorzystnych powikłań sercowo-naczyniowych (MACCE), takich jak:

- okołooperacyjny zawał serca
- wystąpienia tzw. zespołu „małego rzutu serca” (LCOS) we wczesnym okresie pooperacyjnym
- wystąpienia wstrząsu kardiogenego (CS) we wczesnym okresie pooperacyjnym
- śmiertelność 30-dniowa

Drugorzędowe punkty oceny skuteczności zastosowania leku to:

- pooperacyjna ocena kurczliwości mięśnia sercowego w badaniu echo, przed wypisem chorego z oddziału do domu.
- czas pobytu chorego na oddziale pooperacyjnym po zabiegu
- konieczność zastosowania wspomaganie mechanicznego serca we wczesnym okresie pooperacyjnym
- stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego (troponiny i kinazy kreatynowej)
- ocena pomiarów hemodynamicznych z cewnika Swan-Ganz'a
- dawki pozostałych amin presyjnych zastosowanych u chorego (adrenalina, dobutamina, milrinon, dopamina, noradrenalina)
- ocena funkcji nerek (GFR i kreatynina) w okresie

pooperacyjnym

- czas pobytu pacjenta po operacji w szpitalu.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

Wyniki badań.

Dane operacyjne. Czas krążenia pozaustrojowego jest porównywalny w obu grupach.

Czas zakleszczenia aorty jest nieznacznie krótszy w grupie drugiej w porównaniu z grupą pierwszą, ale nieistotny statystycznie. Czas reperfuzji jest znacznie krótszy w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo, różnica jest istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). Ilość kardiopleginy użytej podczas operacji jest nieznacznie mniejsza w grupie pierwszej w porównaniu z grupą drugą, ale różnica jest nieistotna statystycznie.

Morfologia.

Przed zabiegiem Hct jest istotnie statystycznie wyższe w Grupie II.

Po zabiegu operacyjnym RBC i Hgb jest istotnie statystycznie wyższe w Grupie I w porównaniu z Grupą II.

W 1 dobie po operacji Hgb i Hct są wyższe w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo (różnica istotna statystycznie). W 2 dobie Hgb jest istotnie wyższa w grupie I niż w grupie II.

Biochemia.

Enzymy sercowe.

Przed operacją stwierdzono wyższy poziom CKMB w grupie II niż w grupie I (is). Po zabiegu poziom TnI i CKMB jest wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną (is). W 1 dobie po zabiegu poziom TnI w grupie 1 jest niższy niż w grupie 2. W 2 dobie po operacji poziom TnI i CKMB jest wyższy w grupie kontrolnej (is).

ntBNP: przed i po operacji poziom ntBNP jest wyraźnie wyższy w grupie II niż w grupie I (is).

Aminotransferazy.

Poziom AspAT przed operacją w grupie I jest nieznacznie wyższy niż w grupie II. Po operacji poziom jest znacznie wyższy w grupie II niż w grupie I (is).

W 1 i 2 dobie po zabiegu poziom AspAT jest wyraźnie wyższy w grupie placebo niż w grupie lewozymendanu (is).

Parametry nerkowe.

Kreatynina i GFR. Wyjściowo poziom jest nieznacznie wyższy w grupie I niż w grupie II (ns). Po operacji, w dobie 1 i 2 poziom kreatyniny jest znacznie wyższy w grupie II w porównaniu z grupą I (is). Jednocześnie poziom GFR jest istotnie statystycznie niższy w grupie II.

Mocznik. Wyjściowo oraz po zabiegu poziom mocznika jest wyższy w grupie I niż w II. W I i II dobie po operacji poziom mocznika w grupie II jest znacznie wyższy niż w grupie I (ns).

Dane hemodynamiczne.

HR. Przed podażą leków oraz po 12 godz. od włączenia wlewu leku/placebo, częstość akcji serca jest porównywalna w obu grupach. Po zabiegu HR jest wyższe w grupie placebo (ns).

W 1 i 2 dobie po zabiegu HR jest wyższe w Grupie I niż w Grupie II (ns).

MAP. Wyjściowo po 12 godz. oraz po zabiegu MAP jest porównywalne w obu grupach.

W 1 dobie MAP jest zdecydowanie wyższe w grupie badanej (is). W 2 dobie MAP jest wyższe w grupie lewozymendanu (ns).

MPAP. Wyjściowo oraz po 12 godz. MPAP jest porównywalne w obu grupach. Po zabiegu, w 1 i 2 dobie MPAP jest wyższe w grupie placebo (ns).

PCWP. Wyjściowo oraz po 12 godz. PCWP jest porównywalne w obu grupach. Po zabiegu PCWP jest zdecydowanie wyższe w grupie placebo (ns). W 1 dobie PCWP jest wyższe w grupie placebo (ns). W 2 dobie PCWP jest zdecydowanie wyższe w grupie placebo (is).

CVP. Wyjściowo, po 12 godz. oraz po zabiegu CVP jest niższe w Grupie I (is). W 1 dobie CVP jest niższe w Grupie I (ns). W 1 dobie CVP jest niższe w Grupie II (ns).

SVRI. Wyjściowo SVRI jest porównywalne w obu grupach. Po 12 godzinach, po zabiegu SVRI jest zdecydowanie wyższe w grupie placebo (is). W 1 i 2 dobie SVRI jest niższe w grupie I (ns).

CI. Wyjściowo jest porównywalne w obu grupach. Po 12 godz. CI jest wyższe w Grupie I, ale różnica jest ns. Po zabiegu, w 1 dobie CI jest zdecydowanie niższe w grupie placebo (is). W 2 dobie CI jest wyższe w Grupie I, ale różnica jest nieistotna statystycznie.

SVI. Wyjściowo jest porównywalne w obu grupach. Po 12 godzinach SVI jest zdecydowanie wyższe w grupie lewozymendanu (is). Po zabiegu SVI jest wyższe w Grupie I (ns). W 1 dobie SVI jest istotnie wyższe w Grupie I. W 2 dobie SVI jest wyższe w Grupie I, ale różnica jest nieistotna statystycznie.

Dawka oraz czas zastosowanych leków inotropowych i wazopresyjnych.

Dopamina. Dawka całkowita jak i czas stosowania jest dużo mniejszy w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo (is).

Norepinefryna. Dawka całkowita jak i czas stosowania jest dużo mniejszy w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo (is).



Epinefryna. Dawka całkowita jak i czas stosowania jest nieznacznie mniejszy w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo (is).

Dobutamina. Dawka całkowita jest nieznacznie mniejsza w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo, natomiast czas stosowania w grupie I jest nieznacznie krótszy niż w grupie II (ns).

Milrynon. Dawka całkowita jak i czas stosowania jest krótszy w grupie placebo w porównaniu z grupą lewozymendanu (ns).

Wspomaganie mechaniczne.

IABP. W grupie 1 IABP wymagało 3 chorych. W grupie 2 zastosowano u 5 chorych. Czas stosowania IABP w grupie badanej krótszy niż w grupie kontrolnej (ns).

ECMO.

Żaden pacjent w obu grupach nie wymagał wspomaganie ECMO AV.

Dane pooperacyjne:

Czas intubacji był zdecydowanie krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. ( $p=0,011$ ).

Czas pobytu na OIOM był znacznie krótszy w grupie lewozymendanu niż w grupie placebo. ( $p=0,014$ ).

Czas pobytu na oddziale kardiochirurgii był porównywalny w obu grupach.

EF – frakcja wyrzutowa.

Przed operacją EF jest niższe w Grupie I niż w Grupie II ( $p=0,043$ ).

EF przed wypisem do domu jest wyższe w grupie placebo (ns).

EF po wykonaniu próby dobutaminowej jest wyższe w grupie placebo (ns).

Procent wzrostu EF

Po zabiegu procent wzrostu EF jest minimalnie wyższy w grupie lewozymendanu (ns).

Procent wzrostu EF w próbie dobutaminowej jest minimalnie wyższy w grupie lewozymendanu (ns).

Krwawienie.

Po operacji poziom krwawienia jest porównywalny w obu grupach. W 1 dobie poziom krwawienia jest dużo niższy w grupie I niż w grupie II ( $p=0,008$ ). W 2 dobie poziom krwawienia jest porównywalny w obu grupach. (ns).

Mleczany.

Poziom mleczanów w surowicy przed podażą leku/placebo jest porównywalny w obu grupach. Po 12 godzinach poziom mleczanów jest porównywalny w obu grupach. Po zabiegu poziom mleczanów jest dużo niższy w grupie badanej ( $p=0,029$ ). W 1 dobie poziom mleczanów jest dużo niższy w grupie badanej ( $p=0,007$ ). W 2 dobie poziom mleczanów jest dużo niższy w grupie badanej ( $p=0,001$ ).

Powikłania:

LCOS. LCOS w grupie 1 wystąpił u 5 chorych, w grupie 2 u 10 pacjentów. (ns)

CS. W grupie 1 wystąpił u 1 chorego, w grupie 2 u 6 pacjentów . (ns).

CRRT. W grupie 1 wymagał 1 chory, w grupie 2 – 5 chorych. Czas stosowania CRRT w grupie 1 wynosił 70 godz., w grupie 2 - 72 godz. Różnica jest nieistotna statystycznie.

Zawał mięśnia sercowego po zabiegu w grupie 1 wystąpił u 1 chorego; w grupie 2 u 4 chorych. (ns).

VF nie wystąpiło u żadnego pacjenta.

AF wystąpiło u 15 chorych w grupie lewozymendanu i 10 chorych w grupie placebo. (ns).

Retorakotomia: 3 pacjentów w grupie I było reoperowanych, 4 chorych w grupie II. (ns).

Zgony. W grupie lewozymendanu zmarł 1 pacjent, w grupie placebo 4 chorych. (ns).

Na podstawie wyników badań własnych sformułowano następujące wnioski:

1. Lewozymendan zastosowany przed zabiegiem operacyjnym nie zmniejsza ryzyka wystąpienia okołoperacyjnego zawału mięśnia sercowego.
2. Lewozymendan nie zmniejsza częstości występowania zespołu małego rzutu serca (LCOS) w okresie pooperacyjnym.
3. Lewozymendan nie zmniejsza częstości występowania wstrząsu u kardiogenego (CS) we wczesnym okresie pooperacyjnym.
4. Lewozymendan nie zmniejsza śmiertelności po zabiegach CABG u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.
5. Lewozymendan nie zwiększa frakcji wyrzutowej lewej komory serca (EF) przed wypisem pacjenta z oddziału do domu.
6. Lewozymendan skraca czas mechanicznej wentylacji pacjentów.
7. Lewozymendan skraca czasu pobytu chorych w OIOM oraz skraca czas pobytu w szpitalu.
8. Lewozymendan zmniejsza zapotrzebowanie na aminy katecholowe oraz wazopresory. Skraca czas stosowania w/wym. leków.
9. Lewozymendan nie zmniejsza liczby chorych, którzy wymagają mechanicznego wspomaganie serca takich jak: IABP i ECMO.
10. Lewozymendan zwiększa CI, SVI, LVSWI, HR obniża SVRI, PCWP, CVP.

11. Lewozymendan nie zmniejsza częstości niewydolności nerek po CABG i CABG z MVPL.
12. Lewozymendan zmniejsza krwawienie po zabiegu CABG i CABG z MVPL.
13. Lewozymendan nie zwiększa częstości występowania AF u chorych po zabiegach CABG i CABG z MVPL/MVR z niską frakcją wyrzutową lewej komory.

## ABSTRACT

Coronary heart disease is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. Due to the very high incidence, the number of coronary bypass surgery will increase. Due to the increase in life expectancy among men and women, there will be an increasing population of patients with ischemic heart disease that coexists with heart failure with low left ventricular ejection fraction and/or mitral valve insufficiency. Patients will require cardiac coronary bypass surgery and plasty or mitral valve replacement.

The aim of the undertaken studies was: to assess the effectiveness of the drug Levozymendan, administered intraoperatively (early observation), in patients with significantly impaired systolic function of the heart muscle who require coronary artery bypass surgery.

The study was carried out in: 47 patients in the study group, aged  $66.5 \pm 7.8$  and in 50 patients in the control group, aged  $67.2 \pm 7.5$ .

The research methods included: Patients were randomly assigned to one of two groups: 1. Study and 2. Control. The population consisted of patients treated at the Department of Cardiac Surgery, Central Clinical Hospital of the Medical University in Lodz. Patients randomly assigned to the study group received from 12 to 16 hours before surgery, levosimendan as a constant intravenous infusion, without bolus over a 24 hour period, at a dose of  $0.11 \text{ mcg} / \text{kg} / \text{min}$  (total dose 12.5 mg).

Patients randomly assigned to the control group received from 12 to 16 hours before surgery placebo (0.9% NaCl) as a continuous infusion without bolus over a 24 hour period.

The effectiveness of Levosimendan use was assessed on the basis of the incidence of adverse cardiovascular complications (MACCE), such as:

- perioperative myocardial infarction
- the occurrence of the so-called syndrome of "low cardiac output" (LCOS) in the early postoperative period
- the onset of cardiogenic shock (CS) in the early period postoperative
- 30-day mortality

The secondary efficacy test points are:

- postoperative assessment of myocardial contractility in echo examination, before the patient's discharge from the ward.
- length of stay in the postoperative ward after the procedure
- the need for mechanical heart support in the early postoperative period
- concentration of markers of myocardial necrosis (troponins and creatine kinase)
- evaluation of hemodynamic measurements from the Swan-Ganz catheter
- concentrations of other pressor amines used in the patient (adrenaline, dobutamine, milirone, dopamine, noradrenaline)
- assessment of kidney function (GFR and creatinine) in the postoperative period
- patient stay in hospital after surgery

The obtained results were analyzed statistically.

Findings.

Operational data. The extracorporeal circulation time is agreed in both cases.

The cross clamp time is slightly shorter in the second group compared to the first group, but not statistically significant.

The reperfusion time is legally equal in the levosimendan group than in the control group, the difference being statistically significant ( $p < 0.001$ ).

The amount of courtesy used in the operation is made within the first group in the group, but there is no difference in the statistics.

Morphology.

Before treatment, Hct is statistically significantly higher in Group II.

Obtaining the RBC and Hgb images is statistically significantly higher in Group I in part with Group II.

On day 1 after Hgb and Hct, there are bets in the levosimendan group than in the placebo group (statistically significant difference).

On day 2, Hgb is significantly higher in group I than in group II.

Biochemistry.

Cardiac enzymes.

Before the surgery, the level of CKMB was higher in group II than in group I (ss). After the procedure, the level of TnI and CKMB is higher in the control group compared to the test group (ss). On day 1 after surgery, the level of TnI in group 1 is lower than in group 2. On day 2 after surgery, the level of TnI and CKMB is higher in the control group (ss).

ntBNP: before and after surgery, the level of ntBNP is clearly higher in group II than in group I (ss).

Aminotransferases.

The preoperative AST level in group I is slightly higher than in group II. After surgery, the level is much higher in group II than in group I (ss).

On day 1 and 2 after surgery, the level of AST is clearly higher in the fingers group than in the levosimendan (ss) group.

Renal parameters.

Creatinine and GFR. Initially, the level is slightly higher in group I than in group II (si). After surgery, on days 1 and 2, creatinine levels are significantly higher in group II compared to group I (ss). At the same time, the GFR level is statistically significantly lower in group II.

Urea. Initially and after the treatment, the urea level is higher in group I than in group II. On days I and II after surgery, the urea level in group II is much higher than in group I (si).

Hemodynamic data.

HR. Before the administration of drugs and after 12 hours. from the start of the drug / placebo infusion, heart rate is compared in both groups. After surgery, HR is higher in the placebo group (si).

On day 1 and 2 after surgery, HR is higher in Group I than in Group II (si).

MAP. Initially after 12 hours and after treatment, the MAP is comparable in both groups.

On day 1, MAP is significantly higher in the study group (ss). On day 2, MAP is higher in the levosimendan group (si).

MPAP. Initially and after 12 hours MPAP is comparable in both groups. After the procedure, on day 1 and 2, the MPAP was higher in the placebo group (si).

PCWP. Initially and after 12 hours PCWP is comparable in both groups. After the treatment, PCWP is significantly higher in the placebo group (si). On day 1, PCWP is higher in the placebo group (si). On day 2, PCWP is significantly higher in the placebo group (ss).



CVP. Initially, after 12 hours and after surgery, CVP is lower in Group I (ss). On day 1, CVP is lower in Group I (ns). On day 1, CVP is lower in Group II (si).

SVRI. Initially, the SVRI is comparable in both groups. After 12 hours, after surgery, SVRI is significantly higher in the placebo (ss) group. On day 1 and 2, SVRI is lower in group I (si).

CI. Initially, it is comparable in both groups. After 12 hours CI is higher in Group I, but the difference is ns. After surgery, on day 1, the CI is significantly lower in the placebo (ss) group. On day 2, the CI is higher in Group I, but the difference is statistically insignificant.

SVI. Initially, it is comparable in both groups. After 12 hours, the SVI is significantly higher in the levosimendan (ss) group. After surgery, SVI is higher in Group I (si). On day 1, SVI is significantly higher in Group I. On day 2, SVI is higher in Group I, but the difference is statistically insignificant.

Dose and duration of inotropic and vasopressor drugs used.

Dopamine. The total dose as well as the duration of use is much less in the levosimendan group than in the placebo group (ss).

Norepinephrine. The total dose as well as the duration of use is much less in the levosimendan group than in the placebo group (ss).

Epinephrine. The total dose and duration of use are slightly shorter in the levosimendan group than in the placebo group (ss).

Dobutamine. The total dose is slightly lower in the levosimendan group than in the placebo group, while the duration of use in group I is slightly shorter than in group II (si).

Milrinone. The total dose and duration of application are shorter in the placebo group compared to the levosimendan (si) group.

Mechanical assistance.

IABP. In group 1, 3 patients required IABP. In group 2, it was used in 5 patients. The duration of IABP use in the test group is shorter than in the control group (si).

ECMO.

No patient in both groups required ECMO AV support.

Postoperative data:

The intubation time was significantly shorter in the study group than in the control group. ( $p = 0.011$ ).

The length of stay in the ICU was significantly shorter in the levosimendan group than in the placebo group. ( $p = 0.014$ ).

The length of stay in the cardiac surgery department was comparable in both groups.

EF - ejection fraction.

Before surgery, EF is lower in Group I than in Group II ( $p = 0.043$ ).

The pre-discharge EF is higher in the placebo group (si).

The EF after the dobutamine test is higher in the placebo group (si).

EF Growth Percentage

After surgery, the percentage of increase in EF is slightly higher in the levosimendan group (si).

The percentage of increase in EF in the dobutamine test is slightly higher in the levosimendan group (si).

Bleeding.

After surgery, the level of bleeding was comparable between the two groups. On day 1, the level of bleeding is much lower in group I than in group II ( $p = 0.008$ ). On day 2, the level of bleeding is comparable in both groups. (si).

Lactates.

Before operation drug / placebo serum lactate levels were comparable in both groups. After 12 hours, lactate levels are

comparable in both groups. After the procedure, the lactate level is much lower in the study group ( $p = 0.029$ ). On day 1, the lactate level is much lower in the study group ( $p = 0.007$ ). On day 2, the lactate level is much lower in the study group ( $p = 0.001$ ).

Complications:

LCOS. LCOS in group 1 occurred in 5 patients, in group 2 in 10 patients. (si)

CS. In group 1 it occurred in 1 patient, in group 2 in 6 patients. (si).

CRRT. 1 patient in group 1, 5 patients in group 2. The duration of CRRT use in group 1 was 70 hours, in group 2 - 72 hours. The difference is statistically insignificant.

Myocardial infarction after surgery in group 1 occurred in 1 patient; in group 2 in 4 patients. (si).

VF did not occur in any patient.

AF occurred in 15 patients in the levosimnedan group and in 10 patients in the placebo group. (si).

Retoracotomy: 3 patients in group I were reoperated, 4 in group II. (si).

Deaths. 1 patient in the levosimendan group and 4 in the placebo group dead. (si).

Based on the results of the author's own research, the following conclusions were formulated:

1. Levosimendan applied before surgery no reduces the risk of perioperative myocardial infarction.
2. Levosimendan does not reduce the incidence of low cardiac output syndrome (LCOS) in the postoperative period.
3. Levosimendan does not reduce the incidence of cardiogenic shock (CS) in the early postoperative period.

4. Levosimendan does not reduce mortality after CABG procedures patients with reduced left ventricular ejection fraction.
5. Levosimendan does not increase left ventricular ejection fraction (EF) before the patient's discharge from the cardiosurgery unit.
6. Levosimendan shortens the time of mechanical ventilation of patients at ICU.
7. Levosimendan shortens the stay of patients in the ICU and shortens the length of stay in hospital.
8. Levosimendan reduces the need for catecholamines and vasopressors. It shortens the time of using the above mentioned drugs.
9. Levosimendan does not reduce the number of patients who require it mechanical heart support such as IABP and ECMO.
10. Levosimendan increases CI, SVI, LVSWI, HR decreases SVRI, PCWP, CVP.
11. Levosimendan does not reduce the incidence of renal failure after CABG and CABG with MVPlasty/ MVR.
12. Levosimendan reduces bleeding after CABG and CABG with MVPlasty/MVR.
13. Levosimendan does not increase the incidence of AF in patients after CABG and CABG procedures with MVPLasty/ MVR with low EF.

## **9. ANEKS**

### **9.1 Zgoda Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań**

Na prowadzenie badań zgodę wyraziła Komisja Bioetyczna przy UM w Łodzi.

Zgoda nr RNN/225/18 KE z dnia 12.06.2018 r.

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM W ŁODZI  
Pl. Hallera 1B, 90-647 Łódź, tel. 0 785 911 596, 42 272-52-43, [bioetyka@umed.lodz.pl](mailto:bioetyka@umed.lodz.pl)

UCHWAŁA  
KOMISJI BIOETYCZNEJ O PROJEKCIE EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO  
Numer RNN/225/18/KE z dnia 12 czerwca 2018 r.

*(przy korespondencji dotyczącej niniejszej decyzji prosimy powoływać się każdorazowo na powyższy numer i datę Uchwały)*

**Główny badacz i wykonawca:**

**Lek.med. Maciej Zagórski**, Klinika Kardiologii i Pododdziałem Intensywnej Opieki  
Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

**Kierownik badania: prof.dr hab.n.med. Michał Krejca**

**Tytuł badania:**

**Ocena zastosowania Levosimendanu u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją  
mięśnia sercowego, poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).**

Na podstawie ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t. j. Dz. U. z 2017 r. poz. 125, z późn. zm.), ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 2142 z późn. zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. z 2012 r., poz.491), ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 211 ze zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. poz. 208), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47 poz. 480), zarządzenia nr 8/2015 z 16 lutego 2015 r. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w sprawie wprowadzenia Regulaminu pracy Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi oraz zarządzenia nr 57/2017 z dnia 5 września 2017 r. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w sprawie powołania Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi po przeanalizowaniu wniosku, zapoznaniu się z projektem opinii dotyczącej zgłoszonego badania, w głosowaniu tajnym, Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (wypełniając zobowiązania ICH GCP) uchwała, co następuje:

§ 1

1. Pozytywnie opiniuje wniosek dotyczący badania, na podstawie złożonych dokumentów, których wykaz określa załącznik nr 1.
2. Wniosek zaopiniowany został bez dodatkowych zastrzeżeń.

§ 2

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

*Odwolanie od niniejszej uchwały wnosi się za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi do Odwoławczej Komisji Bioetycznej, w terminie 14 dni od dnia otrzymania uchwały wyrażającej opinię.*

Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Lista obecności na posiedzeniu Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi

w dniu 12 czerwca 2018 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Zawód, specjalność	Miejsce pracy	Podpis
1.	Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski Przewodniczący Komisji	Lekarz medycyny, internista, diabetolog farmakolog kliniczny	Emerytowany profesor Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	
2.	Ks. dr hab. Jan Wolski Z-ca Przewodniczącego Komisji	Duchowny, bioetyk	Wyższe Seminarium Duchowne w Łodzi	
3.	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński	Lekarz medycyny, neurolog	Klinika Neurologii i Udarów Mózgu UM w Łodzi	
4.	Dr hab.n.med.prof.nadzw. Jarosław Kalinka	Lekarz medycyny ginekolog – położnik perinatolog	Klinika Perinatologii, I Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi	
5.	Prof. dr hab. n. med. Iwona Kłoszewska	Lekarz medycyny psychiatra	Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych UM w Łodzi	
6.	Prof. dr hab. n. med. Janusz Piekarski	Lekarz medycyny, chirurg onkolog	Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi	
7.	Prof. dr hab. n. med. Henryk Stępień	Lekarz medycyny, endokrynologia	Zakład Immunoendokrynologii UM w Łodzi	
8.	Dr hab. n. med. prof. nadzw. Marta Woldańska- Okońska	Rehabilitacja medyczna	Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej UM w Łodzi	
9.	Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman	Lekarz medycyny, pediatria, immunologia kliniczna	Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego UM w Łodzi	
10.	Dr n. prawn. Rafał Budzisz	Prawnik	Uniwersytet Łódzki w Łodzi	
11.	Mgr Elżbieta Kubańska	Pielęgniarka	Pracownik emerytowany	
12.	Mgr Elżbieta Piotrowska- Rutkowska	Farmaceutka	Naczelnia Izba Aptekarska, ul. Długa 16 w Warszawie	
13.	Dr n. med. Elżbieta Jaszczuk	Lekarz medycyny, anestezjologia i intensywna terapia	Przedstawicielka Okręgowej Rady Lekarskiej w Łodzi	

**ZAŁĄCZNIK Nr 1 DO UCHWAŁY**  
**KOMISJI BIOETYCZNEJ O PROJEKCIE EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO**  
**Numer RNN/225/18/KE z dnia 12 czerwca 2018 r.**

*(przy korespondencji dotyczącej niniejszej decyzji prosimy powoływać się każdorazowo na powyższy numer i datę Uchwały)*

**Główny badacz i wykonawca:**

**Lek.med. Maciej Zagórski**, Klinika Kardiologii z Pododdziałem Intensywnej Opieki  
Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

**Kierownik badania: prof.dr hab.n.med. Michał Krejca**

**Tytuł badania:**

**Ocena zastosowania Levosimendanu u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją  
mięśnia sercowego, poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).**

**Do Komisji wpłynęły następujące dokumenty:**

1. Wniosek do Komisji Bioetycznej
2. Protokół badania
3. Informacja dla badanych
4. Formularz świadomej zgody badanego
5. Wykaz ośrodków biorących udział w badaniu
6. Wykaz współbadaczy: dr hab.n.med. Mirosław Wileczyński,  
dr hab.n.med. Katarzyna Piestrzeniewicz, dr n.med. Maciej Wybraniec,  
lek.med. Katarzyna Woźniak, lek.med. Monika Olszewska - Biland
7. Życiorys lek.med. Macieja Zagórskiego
8. Zgoda z-cy dyrektora CSK UM w Łodzi

Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski