

### Concluzii

Căpușele din specia *I. Ricinus*, contaminate cu borrelii patogene mențin riscul de molipsire prin borrelioză Lyme. Gradul de expunere la risc a populației poate fi diferit și este determinat atât de aflarea în arealul căpușelor, densitatea acestora, circulația borreliilor patogene la căpușe, cât și respectarea regulilor com-

portamentale și de protecție individuală. Suspectarea precoce a cazului de BL, diagnosticarea corectă și administrarea unui tratament eficace va diminua frecvența complicațiilor posibile, iar raportarea calitativă în sistemul de supraveghere va permite implementarea măsurilor de sănătate publică pentru a diminua răspândirea cazurilor de BL.

## Evaluarea efectului hemodinamic al levosimendanului la pacienții cu infarct miocardic acut, complicat cu șoc cardiogen

\*L. Gîrbu, V. Cojocaru, L. Grib

Department of Anaesthesia and Intensive Care  
 Department of Internal Medicine, Discipline of Cardiology, Medical Clinic No 3  
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
 11, A. Russo Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: +37369730628. E-mail: lu4ia@mail.md  
 Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

### Assessment of hemodynamic effects of Levosimendan in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock

Cardiogenic shock (CS) is a syndrome caused by the incapacity of the heart to assure an appropriate tissular perfusion for the methabolic needs, having as consequences an accentuated decrease of the cardiac flow and tissular hipoxy. The level of the mortality in CS is high and varies between 35% and 73% of the cases. The majority of the deceased patients are detected during the first 24 hours from hospitalization, a fact that suggests the need of starting an appropriate intensive treatment of the patient associated with improvement of clinical symptoms, starting a good diuresis, and vessel dilation, the lack of proarhythmogen activity, and no interference with other treatments of the heart failure, this way decreasing and the duration of hospitalization. The intensive treatment with Levosimendan represents an effective therapy in decompensated heart failure. Administering LSMD in patients with AMI complicated with cardiogenic shock determined the increase of the ejection fraction between 31, 6% and 42.7% of the cases, increase of the beat volume from  $48 \pm 3$  ml to  $59 \pm 6$  ml ( $p < 0.03$ ), and the increase of the cardiac index from 2.2 l/minute (initial) until at 3.1 l/minute at 72 h ( $p < 0.01$ ). The initial administration of LSMD in these patients also reduced the pressure at the level of the pulmonary capillaries from  $22 \pm 1$  mm Hg, to  $16 \pm 3$  mm Hg ( $p < 0.03$ ), and significantly decreased the systemic vascular resistance from  $214 \pm 276$  to  $932 \pm 282$  dyne.sec.cm (-4),  $p < 0,01$ . In the patients included in this study, during the first five days of treatment with LSVD (lot No I) was noticed: the improvement of the clinic health status, the significant decrease of the values of BNP, and also a significant decrease of the number of deceased patients comparing with the number of the deceased ones that were treated with Dubutamine (lot No II).

**Key words:** cardiogenic shock, acute myocadial infarction, Levosimendan, heart failure.

### Оценка гемодинамического эффекта Левосимендана у пациентов с острым инфарктом миокарда осложненным кардиогенным шоком

Кардиогенный шок (КШ) это клинический синдром, характеризующийся гипоперфузией тканей из-за сердечной недостаточности (СН), которая сохраняется после коррекции преднагрузки. Уровень смертности при КШ высокая и составляет от 35% до 73 %, большинство пациентов умирают в течение первых 24 часов от госпитализации, что свидетельствует в пользу необходимости своевременного экстренного начала лечения для максимально быстрой стабилизации гемодинамики и уменьшения клинических симптомов острой сердечной недостаточности (ОСН). Несвоевременное и неадекватное лечение неминуемо ведет к смерти.

Интенсивное лечение Левосименданом приводит к положительному инотропному действию, обеспечивая повышение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию, и активацию калиевых каналов в гладкой мускулатуре, что приводит к вазодилатации. Левосимендан показан при ОСН с низким сердечным выбросом у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (низкой фракцией выброса) при отсутствии тяжелой артериальной гипотонии (систолическое АД < 85 мм рт.ст.). Применение Левосимендана в лечении больных с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком способствовало увеличению фракции выброса ЛЖ от 31,6% и 42,7% случаев повышению сердечного объема от  $48 \pm 3$  ml до  $59 \pm 6$  ml ( $p < 0,03$ ), увеличению сердечного индекса от 2,2 l/min. в начале лечения до 3,1 l/min после 72 часов ( $p < 0,01$ ), снижению давления в легочных капиллярах от  $22 \pm 1$  mm Hg до  $16 \pm 3$  mm Hg ( $p < 0,03$ ), значительному снижению системного сосудистого сопротивления от  $1214 \pm 276$  до  $932 \pm 282$  dyne. sec. cm (-4),  $p < 0,01$ ). У пациентов, включенных в данное исследование, в первые пять дней лечения Левосименданом (I группа) было замечено: улучшение клинического состояния, значительное снижение натриуретического гормона (НДГ), уменьшение смертности по сравнению с пациентами II группы, которые лечились Добутамином.

**Ключевые слова:** кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, левосимендан.

### Introducere

Șocul cardiogen (ȘC) este o condiție clinică, care se caracterizează prin hipotensiune persistentă și hipoperfuzie tisulară, ce apare ca urmare a unei alterări severe a anatomiei și funcției cardiace. Disfuncția cardiacă reprezintă doar cauza primară, șocul cardiogen fiind rezultatul alterărilor de la nivelul întregului sistem circulator. Sistemul vascular contribuie și întreține ȘC prin compensarea inadecvată în condițiile activării exagerate neurohormonale și inflamatorii, realizând un cerc vicios care duce, în absența tratamentului corect și rapid, la apariția leziunilor ireversibile la nivelul organelor vitale [1].

Parametrii hemodinamici sunt importanți, deoarece severitatea alterărilor hemodinamice corelează în mod direct cu prognosticul pe termen scurt. Mortalitatea în cursul spitalizării în ȘC este mare și variază între 35 și 73% cazuri, în funcție de tipul de cercetare epidemiologică [2]. Majoritatea deceselor apar în primele 24 de ore de la internare, fapt ce subliniază necesitatea tratamentului precoce. Cele descrise relatează faptul că ȘC reprezintă o urgență medicală majoră. Medicul trebuie să inițieze rapid măsurile de tratament, înaintea apariției leziunilor ireversibile la nivelul organelor vitale, și în același timp, acesta trebuie să efectueze evaluarea clinică și biologică pentru a înțelege cauza șocului și a direcționa corect managementul. În absența tratamentului specific, chiar dacă suportul funcțiilor vitale este asigurat precoce, cercul vicios continuă cu apariția, după un timp mai lung sau mai scurt, a leziunilor ireversibile la nivel celular. Medicația inotrop pozitivă și vasopresoare poate îmbunătăți pe timp limitat debitul cardiac și perfuzia tisulară, dar nu întrerupe cercul vicios [3]. La fel, asistarea circulatorie mecanică (BCPA) poate ameliora temporar funcția cardiacă, prin scăderea impedanței aortice și combaterea ischemiei, dar nu este o terapie definitivă. Tratamentul specific al leziunii cauzale inițiale (revascularizarea miocardică, chirurgia valvulară, dezobstrucția vascularizației pulmonare etc.) este singurul care poate întrerupe cercul vicios și salva viața pacientului. Este dificilă estimarea incidenței ȘC temporal datorită la doi factori divergenți. În primul rând, un număr mare de pacienți mor înainte de a ajunge la spital și de a fi diagnosticați și, în al doilea rând, datorită aplicării precoce și a îmbunătățirii continue a suportului funcțiilor vitale. De asemenea, conform studiilor publicate, ponderea ȘC la formele clinice de insuficiență cardiacă acută (ICA) variază între 2,9 și 6% din totalul pacienților cu ICA. În ceea ce privește mortalitatea intraspitalicească în ȘC, datele variază între 35 și 73% [2].

Pacienții cu ȘC prezintă manifestări clinice, electrocardiografice și de tratament, diferite de cele ale altor profiluri clinice de insuficiență cardiacă acută. În parte, acestea justifică mortalitatea mare. Majoritatea pacienților cu ȘC post sindrom coronarian acut (SCA) (59,1%), condiție clinică asociată cu mortalitate înaltă, dar potențial reversibilă prin aplicarea precoce a revascularizării miocardice [1].

În pofida etiologiei ischemice frecvente și a prezentării clinice post SCA, un număr mic de pacienți cu ȘC efectuează revascularizarea miocardică. În analiza univariată, revascularizarea miocardică prin angioplastie percutană (PCI), când este aplicată pacienților cu ȘC, se asociază cu o rată semnificativ mai mică a mortalității intraspitalicești [2].

Caracteristicile tratamentului ideal în insuficiența cardiacă acută trebuie să cuprindă: îmbunătățirea simptomatologiei, promovarea diurezei și a vasodilatației (venoase și arteriale), îmbunătățirea funcției organelor țintă (de exemplu, rinichiul), lipsa

efectelor proaritmice și de agravare a ischemiei, lipsa interferenței cu alte tratamente în insuficiența cardiacă, scăderea duratei și a ratei de spitalizare, reducerea mortalității. Insuficiența cardiacă a fost considerată o complicație, caracterizată prin supraîncărcare volemică, vasoconstricție periferică, disfuncție de pompă, precum și perturbări neuromorale, aceste elemente constituind principalele ținte terapeutice ale metodelor farmacologice, utilizate în tratamentul acestui sindrom, reprezentate de: diuretice, vasodilatatoare, substanțe inotrop pozitive și blocanți neuromorali [4].

Medicamentele inotrop pozitive constituie un termen generic, care cuprinde toți agenții farmacologici, capabili să crească forța contractilă a cordului în timpul sistolei. Conform ghidurilor europene, agenții inotrop pozitivi sunt indicați în prezența hipoperfuziei periferice (hipotensiune arterială, scăderea debitului renal) cu/fără semne de congestie sistemică sau edem pulmonar, manifestări refractare la tratamentul diuretic și vasodilatator, administrat în doze optime [4].

Datele teoretice și experimentale sugerează că alterarea circuitului intracelular al calciului este răspunzătoare de funcția contractilă deficitară a miocitului în insuficiența cardiacă. Astfel, eforturile cercetătorilor au fost direcționate spre restaurarea funcției inotrop pozitive a miocitului prin crearea unor agenți farmacologici, care să normalizeze concentrațiile intracelulare de calciu, sau să amelioreze interacțiunea troponinei C cu ionii de calciu. Ultimul efect enunțat aparține clasei substanțelor sensibilizante la acțiunea calciului, o familie de compuși care cresc forța de contracție fără să influențeze concentrațiile intracelulare ale acestuia. Această clasă de derivați de imidazopiridine cuprinde Pimobendanul, Levosimendanul [5].

Levosimendanul este enantiomerul activ al amestecului racemic de simendan. Posedă un mecanism dual de acțiune: 1) crește răspunsul miofilamentelor de actină și miozină la acțiunea calciului prin legare de capătul N-terminal al troponinei C, îmbunătățind astfel contractilitatea; 2) deschide canalele de K ATP dependente de la nivelul miocitelor și a celulei musculare netede, acționând astfel ca un vasodilatator, având și proprietăți de cardioprotecție. Datorită acestor acțiuni Levosimendanul este considerat un medicament cu proprietăți inodilatatorii. De asemenea, în concentrații mari este un inhibitor al fosfodiesterazei III, efect se pare, însă, de importanță redusă în practica clinică. Acțiunea asupra funcției sistolice: acțiunea inotrop pozitivă reprezintă principala acțiune a Levosimendanului și se datorează legării acestuia de troponina C preferențial în timpul sistolei, când nivelurile ionilor de calciu sunt ridicate, având afinitate redusă pentru proteinele contractile în timpul diastolei, la concentrații reduse de calciu. Spre deosebire de alte medicamente inotrop pozitive sau alte substanțe sensibilizante la acțiunea calciului, Levosimendanul nu influențează în mod negativ funcția diastolică [6].

Levosimendanul exercită efecte de vasodilatație sistemică, pulmonară și coronariană. Datele disponibile indică existența a multiple mecanisme posibile, contribuția relativă a fiecăruia fiind, probabil, dependentă de tipul vasului studiat. Influențele neutre asupra consumului energetic al miocardului constituie unul din avantajele Levosimendanului, comparativ cu alte substanțe inotrop pozitive, datele fiind demonstrate atât pe modele experimentale cât și pe serii de pacienți [6].

Cardioprotecția este considerată o nouă paradigmă în managementul sindroamelor insuficienței cardiace acute. Adițional efectelor favorabile hemodinamice, Levosimendanul activează canalele de K ATP dependente atât la nivelul membranei plasmatică, cât

și la nivelul matrixului mitochondrial al celulei miocardice. Este binecunoscut faptul că activarea canalelor de K ATP dependente la nivelul miocitului, constituie un mecanism de cardioprotecție important și eficient [4].

Tratamentul cu Levosimendan a fost urmat de creșteri ale indexului cardiac, fracției de ejeție, clearancelui creatininei și debitului urinar, a ameliorat fluxul în mucoasa gastrică, s-au obținut reduceri ale presiunilor cardiace de umplere și ale nivelurilor sanguine de lactat [5].

Acțiunea vasodilatatoare a Levosimendanului, asociată cu scăderea valorilor tensionale, nu permite considerarea acestui medicament ca drog de primă linie în șocul cardiogen. Din studiile clinice inițiale au fost excluși pacienții cu valori ale tensiunii arteriale sistolice sub 80 mmHg. Totuși, există studii efectuate pe serii restrânse de pacienți, care indică faptul că Levosimendanul poate îmbunătăți parametrii hemodinamici și la pacienții cu șoc cardiogen [5]. Karth și colab. au administrat Levosimendan la 10 pacienți cu șoc cardiogen post infarct miocardic acut în chirurgia cardiacă, neameliorați după tratamentul de revascularizare [5]. Pacienții au administrat tratament cu catecolamine, urmat de manipulația cu balon de contrapulsatie aortică. Inițial, s-a administrat Norepinefrină până la obținerea unei presiuni arteriale medii de peste 65 mmHg, apoi s-a asociat Levosimendanul cu ritmul de perfuzie – 0,1 μg/kgc/min timp de 24 de ore, fără bolus [6].

### Material și metode

Ne-am propus efectuarea unui studiu prospectiv, controlat, evaluând eficacitatea Levosimendanului, asociat la terapia standard în primele 24 de ore și după 72 de ore de la administrarea Levosimendanului la 10 pacienți cu diagnosticul de IMA și insuficiență cardiacă clasa IV Killip, internați în secția de reanimare SCM "Sfânta Treime", în perioada februarie 2009 – ianuarie 2012. Pacienții au fost randomizați în două brațe terapeutice: lotul I administrând Levosimendan în perfuzie intravenoasă 0,1-0,2 12 μg/kgc/min timp de 24 de ore, iar lotul II – Dobutamină minim 5 μg/kgc/min timp de 24 de ore. Parametrii hemodinamici urmăriți au fost volumul bătaie, fracția de ejeție a VS, indexul cardiac (IC), volumul telediastolic al VS, indexul de rezistență vasculară sistemică (IRVS) și indexul rezistenței vasculare pulmonare (SSVRI). Compararea fracției de ejeție, a volumului telediastolic al VS și debitului bătaie au fost efectuate prin ecocardiografie, conform protocolului, înainte și după administrarea Levosimendanului. Vârsta medie a primului lot de pacienți a fost de 58,8 ± 0,4 ani, cu predominarea sexului masculin, 8 bărbați versus 2 femei. La 7 pacienți a fost diagnosticat IMA anterior extins, la 2 – IMA posterior și la 1 pacient – IMA postero-lateral.

### Rezultate și discuții

Administrarea Levosimendanului la pacienții cu IMA, complicat cu șoc cardiogen a produs creșterea fracției de ejeție în medie de la 31, 6% până la 42,7% (p < 0,01), după 72 de ore de la perfuzie; creșterea volumului bătaie de la 48 ± 3 ml la 59 ± 6 ml (p < 0,03), majorarea indexului cardiac de 2,2 l/minut inițial până la 3,1 l/minut la 72 de ore (p < 0,01), reducerea presiunii la nivelul

capilarului pulmonar de la 22 ± 1 mm Hg to 16 ± 3 mm Hg (p < 0,03), scăderea semnificativă a rezistenței vasculare sistemice de la 1214 ± 276 la 932 ± 282 dyne.sec.cm (-4), p < 0,01).

Tratamentul cu Levosimendan a dus la creșteri semnificative ale debitului cardiac în paralel cu scăderea rezistenței vasculare sistemice, cu o rată de supraviețuire de 40% în 6 luni. Terapia intensivă cu Levosimendan reprezintă o alternativă eficientă în insuficiența cardiacă acută decompensată. La pacienții din studiu, în primele 5 zile de tratament cu Levosimendan (pacienții din lotul I) am observat: ameliorarea statusului clinic, scăderea marcată a valorilor BNP și numărului de decese, comparativ cu subiecții tratați cu Dobutamină (pacienții din lotul II).

### Concluzii

1. Șocul cardiogen (ȘC) este un sindrom datorat incapacității cordului de a asigura o perfuzie tisulară adecvată necesităților metabolice, care are drept rezultat disfuncții organice manifestate prin: alterarea statusului mintal, confuzie, agitație, hipotensiune, cianoză și oligurie.

2. În șocul cardiogen este necesară inițierea promptă a tratamentului intensiv și adecvat pentru ameliorarea simptomatologiei severe, stabilizarea hemodinamicii, medicația rapidă a cauzelor declanșatoare înaintea apariției leziunilor ireversibile la nivelul organelor vitale.

3. Levosimendanul este preparatul inotrop ideal care îmbunătățește funcția sistolică și diastolică, scade rezistența vasculară sistemică, rezistența vasculară pulmonară, nu crește consumul de oxigen miocardic (MVO<sub>2</sub>), nu afectează negativ statusul miocardic metabolic, rezultând un efect favorabil asupra mortalității.

4. Ca rezultat al administrării Levosimendanului, la pacienții cu IMA, complicat cu șoc cardiogen, am obținut creșterea fracției de ejeție și volumului bătaie; majorarea indexului cardiac, reducerea presiunii la nivelul capilarului pulmonar, scăderea semnificativă a rezistenței vasculare sistemice. Tratamentul cu Levosimendan a dus la creșteri semnificative ale debitului cardiac, scăderea rezistenței vasculare sistemice, cu o rată de supraviețuire de 40% în 6 luni.

### Bibliografie

1. Tatu-Chițoiu Gabriel, Burghină Dan, Homorodean Călin, ș. a. Noi abordări clinice și terapeutice în insuficiența cardiacă acută. *Progrese în cardiologie*. 2006;1:215.
2. Gaiță Dan, Zdrenghea Dumitru, Avram Claudiu, ș. a. Recuperarea în insuficiența cardiacă, recomandări actuale. *Media Med. Publicis*. 2006;417.
3. Bubenek Șerban. Noi ghiduri de tratament al insuficienței cardiace acute în terapia intensivă.
4. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Card. Res*. 1997;34:536-546.
5. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2003;47:1251-1256.
6. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure? The Survive Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297:1883-1891.