

Ortotopik Kalp Transplantasyonunda Levosimendan Kullanımı

Levosimendan Treatment During Orthotopic Heart Transplantation: Case Report

Dr. Pınar DURAK,^a
Dr. Seyhan YAĞAR,^a
Dr. Ali UZUNER^a

^aAnestezi ve Reanimasyon Kliniği,
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 23.08.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Pınar DURAK
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
pdurak@superonline.com

ÖZET Kalp transplantasyonu sonrası erken mortalitenin en önemli sebeplerinden birisi primer greft yetmezliğidir. Tedavi seçenekleri ise; inotropolar ve mekanik olarak destekleyen araçlardır. Yeni bir kalsiyum (Ca²⁺) duyarlaştırıcı ajan olan levosimendan; pozitif inotropik, koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatör etkiye sahiptir. Bu sunuda ortotopik kalp transplantasyonu geçiren iki olguda düşük kalp debisi nedeniyle bir olguda inotropik desteğe, diğer olguda inotropik ve intraaortik balon desteğine ek olarak 12 µg⁻¹. kg⁻¹. dk⁻¹lık yükleme dozunu takiben 0.2 µg⁻¹.kg⁻¹.dk⁻¹lık infüzyon dozunda levosimendan desteği başlanmış ve 30 dakika sonra hastaların hemodinamik verileri düzelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalp transplantasyonu; kardiyotonik ajanlar; levosimendan

ABSTRACT Primary graft failure is a major cause of early mortality after heart transplantation. Treatment alternatives include inotropes and mechanical assist devices. Levosimendan is a new calcium sensitizer presenting positive inotropic and vasodilator effect in the coronary, pulmonary and systemic vasculature. We report two patients who underwent orthotopic heart transplantation and suffered from low output syndrome. One of these cases was treated with a bolus dose levosimendan of 12 µg⁻¹. kg⁻¹ and a 0.2 µg⁻¹. kg⁻¹. min⁻¹ infusion rate in addition to classical inotropic agents. The second case was treated with the same levosimendan protocol in addition to classical inotropic agents as well as the intraaortic balloon pump. Hemodynamic parameters recovered thirty minutes after levosimendan treatment in both cases.

Key Words: Heart transplantation; cardiotoxic agents; simendan

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(2):779-83

Kalp transplantasyonu sonrası erken mortalitenin en önemli sebeplerinden birisi primer greft yetmezliğidir. Tedavi seçenekleri ise; inotropolar ve mekanik olarak destekleyen araçlardır. Mevcut tedavi seçeneklerine ek yeni yöntemlerle bu hasta grubunda hayatta kalış süreleri uzatılabilir.^{1,2}

Ca²⁺ duyarlaştırıcı bir ajan olan levosimendan (Simdax; Abbott), cAMP ve hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonunu artırmaksızın troponin-C'nin mevcut stoplazmik Ca²⁺a duyarlılığını artırarak etki gösterir. Miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı ve proaritmik etkisinin olmadığı kabul edilmektedir. Ayrıca levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılması yoluyla koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyona neden olur. Miyokard iskemisi sırasındaki koruyucu etki-

den de bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir.³⁻⁶ Bilinen inotropik ajanlara ve intra-aortik balon pompası uygulamalarına cevap alınamayan düşük kalp debili olgularda doza bağımlı olarak kalp debisi ve atım volümünde artışa, pulmoner kapiller uç basınç ve sistemik vasküler rezistansta azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.⁷

Levosimendanın kalp transplantasyonunda kullanımına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu olgu sunumlarında dilate kardiyomiopati nedeniyle ortotopik kalp transplantasyonu uygulanan iki hastada, intraoperatif kalp debisi düşüklüğü nedeniyle levosimendan kullanımına ait klinik deneyimlerimiz paylaşılmıştır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Yirmi bir yaşındaki kadın hasta, postpartum dönemde halsizlik, nefes darlığı, bacaklarda şişme ve sırtüstü yatamama şikayetleri nedeniyle kardiyoloji kliniğine başvurmuştur. Yapılan fizik muayenede; sistemik kan basıncı 90/60 mmHg, kalp atım hızı 120 atım/dk, boyun venöz dolgunluğu negatif, her iki akciğer orta ve alt zonlarda krepitan raller, kalp sesleri S₁(N), S₂(N), S₃, S₄, ortaklavikular hat ve apekte 2/6° diyastolik üfürüm, karaciğer 3-4 cm ve ağırlı palpabl olarak tespit edilmiştir. Ekokardiyografik inceleme sonucu; ejeksiyon fraksiyonu: %18, global hipokinezi, İkinci derece mitral yetmezlik, ikinci-üçüncü derece triküspit yetmezlik, ortalama pulmoner arter basıncı 25-30 mmHg olarak tespit edilmiştir. Takiben hastaya, pulmoner arter katateri takılarak; kardiyak indeks (CI): 1.8 L.dak⁻¹.m², sistemik vasküler rezistans (SVR): 26.3 dynes.sn⁻¹.cm⁻⁵, pulmoner vasküler rezistans (PVR): 1.5 dynes.sn⁻¹.cm⁻⁵ olarak ölçülmüştür. Tüm incelemeler sonucu hasta postpartum dilate kardiyomiopati tanısı almıştır.

Ortotopik kalp transplantasyonu için operasyona alınan hastada gerekli monitörizasyonları takiben, anestezi induksiyonunda; fentanil sitrat (Fentanyl, Janssen) 5 µg.kg⁻¹ intravenöz (iv), midazolam (Dormicum, Roche Ltd, Basel, Switzerland) 0.1 mg.kg⁻¹ intravenöz (iv), lidokain (Jetmonal, %2, Adeka) 1 mg.kg⁻¹ intravenöz (iv) uygulandı. Kas gevşemesi pankuronyum bromür

(Pavulon; Organon-Teknika, İstanbul, Türkiye) 0.1 mg.kg⁻¹ ile sağlandı.

Parsiyel by-pass döneminde sorun yaşanmayan hastada, kros-klemp konularak total by-pass'a geçildi. Kristaloid kardiyopleji (600 mL) ve dışardan soğuk sıvı uygulanarak kardiyak arrest sağlandı. Ardından 20 dakika aralarla, 400 mL'lik kan kardiyoplejileri (300 mL pompa kanı +100 mL kristaloid kardiyoplejik solüsyon + %22.5'lik 0.12 cc (3.6 mEq) potasyum) retrograd yolla verilerek idameler sağlandı. Cerrahi girişimlerin sorunsuz olarak tamamlanmasının ardından, aynı şekilde hazırlanan sıcak kan kardiyopleji verilerek kros-klemp açıldı ve kalp kendiliğinden çalıştı. Total kros klemp süresi 81 dakika idi. Kros klemp kaldırılmasını takiben kan basıncı 65/40 mmHg civarlarında seyretti. Kalp debisi düşüklüğü nedeniyle hastaya dopamin (10 µg.kg⁻¹.dk⁻¹), dobutamin (10 µg.kg⁻¹.dk⁻¹) ve nitrogliserin (0.5 µg.kg⁻¹.dk⁻¹) infüzyonları başlandı. Ancak bu tedaviye rağmen mevcut klinik tabloda yeterli düzelme sağlanamayınca hastaya 12 µg.kg⁻¹lik yükleme dozunu takiben 0.2 µg.kg⁻¹.dk⁻¹lik infüzyon dozunda levosimendan desteği de başlatıldı.

Levosimendan infüzyonundan yaklaşık 30 dakika sonra kan basıncı 80/50 mmHg, kalp atım hızı 100-110 atım.dk⁻¹ ölçüldü, arteriyel kan gazları analizinde pH 7.39, PaCO₂ 36 mmHg, PaO₂ 279 mmHg, SaO₂ 98, K 2.92 mEq/L, Ca⁺² 0.700 mEq/L, glukoz 214 mg/dL idi. Potasyum replasmanı amacıyla saatte 125 mL hızında glukoz-insülin potasyum (GİK) (%5'lik 500 mL dekstroza içine 8 IU kristalize insülin ve %22.5'lik 30 mL potasyum katılarak hazırlanan) infüzyonu başlandı.

Sağ kalp basınçlarının da azaldığı tespit edilip aynı laboratuvar ve inotropik destek dozlarıyla mevcut kliniğin de yeterli görülmesiyle parsiyel by-pass'dan çıkıldı.

Postoperatif dördüncü saatte dopamin (15 µg.kg⁻¹.dk⁻¹), dobutamin (15 µg.kg⁻¹.dk⁻¹) nitrogliserin (0.2 µg.kg⁻¹.dk⁻¹) ve levosimendan (0.2 µg.kg⁻¹.dk⁻¹) infüzyonu devam ederken kan şekeri seviyesinin 200 mg/dL'nin üzerinde seyretmesi nedeniyle 1Ü.h⁻¹ den kralize insülin başlandı ve sırasıyla, gereğine göre 2 ve 3 Ü.h⁻¹e çıkartıldı. Hasta bu dö-

nemlerde saatte 100-200 mL idrar çıkartıyor ve kan basıncı 110/70 mmHg, kalp atım hızı 100 atım.dak⁻¹, santral venöz basınç da (SVB) 15 mmHg civarlarında seyrediyordu.

Postoperatif dördüncü saatte GİK, 12. saatte kristalize insülin, hemodinamik tablonun stabilleşmesi ve literatürdeki akut kalp yetmezliği tedavi kılavuzlarına uygun olarak 24. saatte de levosimendan tedavisi sonlandırıldı. 24. saat sonunda ekstübe edilen hastaya dopamin (12 µg.kg⁻¹. dk⁻¹), dobutamin (15 µg.kg⁻¹. dk⁻¹) ve nitroglicerine (0.2 µg.kg⁻¹. dk⁻¹) infüzyonu devam ederken kan basıncı 130/80 mmHg, SVB: 15 mmHg ve kalp atım hızı da 90 atım. dk⁻¹ civarlarında idi.

Giderek azaltılan dozlar sonrasında postoperatif dördüncü günde dopamin ve dobutamin, beşinci günde de nitroglicerine infüzyonu sonlandırıldı ve hasta postoperatif beşinci gün sorunsuz olarak servise çıkarıldı.

Olgu 2

Dilate kardiyomyopati ile takip edilen 46 yaşında erkek hastanın preoperatif ekokardiyografisinde; sol ventrikül diyastolik çapları geniş ve deprese, ejeksiyon fraksiyonu %25-30, ortalama pulmoner arter basıncı 29 mmHg ve segmenter duvar hareketlerinin bozuk olduğu tespit edilmişti.

Uygun donör bulunmasıyla ortotopik kalp transplantasyonu için operasyona alınan hastada gerekli monitörizasyonları takiben anestezi indüksiyonunda fentanil sitrat (Fentanyl, Janssen) 5 µg.kg⁻¹, midazolam (Dormicum, Roche Ltd, Basel, Switzerland) 0.1 mg.kg⁻¹, lidokain (Jetmonal; %2, Adeka) 1 mg.kg⁻¹ uygulandı. Kas gevşemesi pankuronyum bromür (Pavulon; Organon-Teknika, İstanbul, Türkiye) 0.1 mg.kg⁻¹ ile sağlandı.

Parsiyel by-pass döneminde sorun yaşanmayan hastada kros-klemp konularak total by-pass'a geçildi. 1000 cc kristaloid kardiyopleji ve soğuk sıvı uygulamasıyla kardiyak arrest sağlandı. Takibinde 20 dakika aralarla, yukarıda tariflenen soğuk kan kardiyoplejileri retrograd yolla verilerek idameler sağlandı. Sorunsuz cerrahi girişimler sonrasında 96 dakikalık total by-pass süresi sonunda aynı şekilde hazırlanan sıcak kan kardiyopleji verilerek kros-klemp açıldı ve kalp beş kez defibrile edildikten

sonra çalıştı. Gerekli hemostatik kontrol ve çalışmalardan sonra 214 dakikalık parsiyel by-pass süresi ile ekstrakorporeal dolaşım sonlandırıldı.

Sternumun kapatılması sırasında hastanın arteriyel kan basıncı 65/50 mmHg, kalp hızının yaklaşık 100/ atım. dk⁻¹ olması üzerine sternum tekrar açıldı. Hemodinamik ve solunumsal parametreleri düzelme gösteren hastada bir süre sonra sternum kapatma işlemi tekrarlandı ancak arteriyel kan basıncının düşmesi üzerine sternum açık bırakıldı. Düşük kalp debisi nedeniyle hastaya dopamin (10 µg. kg⁻¹. dk⁻¹), dobutamin (10 µg. kg⁻¹. dk⁻¹) ve nitroglicerine (0.5 µg. kg⁻¹. dk⁻¹), adrenalin (1 µg.kg⁻¹. dk⁻¹) infüzyonu başlandı. Bu inotropik desteğe cevap vermeyen ve pulmoner arterinin gergin olduğu gözlenen hastaya intraaortik balon pompası takıldı. Düşük debi tablosunun devam etmesi üzerine iv levosimendan 12 µg. kg⁻¹ bolus ve ardından 0.2 µg. kg⁻¹. dk⁻¹ infüzyon tedavisi başlatıldı. Otuz dakika sonra sistemik kan basıncı yaklaşık 90/45 mmHg, kalp atım hızı ortalama 110 atım.dk⁻¹ olunca adrenalin desteği kapatılarak, potasyum replasmanı için GİK ve artan kan şekeri düzeyi için de kristalize insülin (saatte 2 Ü'den) başlanarak sternum açık bırakılarak hasta yoğun bakım ünitesine çıkarıldı.

Postoperatif altıncı saatte mevcut klinik durum değerlendirildikten sonra sternum kapatıldı ve 12. saatte hastanın uyandığı gözlemlendi. On beşinci saatte hemodinamik verilerin stabilleşmesi üzerine levosimendan infüzyonu sonlandırıldı. Dopamin (15 µg.kg⁻¹.dk⁻¹), dobutamin (15 µg.kg⁻¹. dk⁻¹) ve nitroglicerine (0.2 µg.kg⁻¹. dk⁻¹) infüzyonuna devam edildi. Hasta üçüncü günde ekstübe edildi ve kan gazı değerlerinde pH: 7.49, PCO₂ 31 mmHg, PO₂ 75 mmHg, SO₂ %96, Na 138 mEq/L, K 5.6 mEq/L, Ca 0.890 mEq/L, HCO₃ 24.1 mEq/L olarak saptandı. İnotropik destek tedrici olarak azaltıldı. Son olarak dopamin (2.5 µg.kg⁻¹. dk⁻¹) desteğinin de sonlandırılması ile postoperatif altıncı günde sistemik kan basıncı 110/90 mmHg, SVB 12 mmHg ve 12.dak.⁻¹ solunum sayısı ile hasta servise çıkarıldı.

TARTIŞMA

Akut greft yetmezliği kalp transplantasyonunun ciddi bir komplikasyonudur. Oluşan düşük debinin

tedavisinde pozitif inotropik ajanlar ve mekanik destekleyici araçlar kullanılmaktadır. Mevcut seçeneklere yeni ajanlar ve yeni teknikler ekleyerek bu hasta grubunda hayatta kalış süreleri artırılabilir.^{1,2}

Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan klasik pozitif inotropolar (katekolaminler, fosfodiesterez inhibitörleri) kardiyak performansı miyositlerdeki cAMP ve dolayısıyla hücre içi Ca⁺² konsantrasyonunu artırarak düzeltirler. Artan hücre içi Ca⁺² miyokardın O₂ kullanımını artırır, kalbin diyastolik fonksiyonlarını bozar ve bazı durumlarda aritmi uyarıcı etkileri olduğu da bilinmektedir.^{8,9}

Mekanik destekleyici araçlar ise hematolojik ve nörolojik komplikasyonları artırarak perioperatif riski arttıran invaziv yöntemlerdir.¹⁰

Levosimendan, akut ve kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılmakta olan yeni bir inotropudur. Levosimendan teorik olarak hücre içi Ca⁺² ve cAMP düzeyini artırmaksızın troponin C'ye bağlanarak kontraktil proteinlerin Ca⁺² duyarlılığını artırarak kardiyak performansı iyileştirir. Miyokardın O₂ kullanımını arttırmaz, cAMP bağımlı ajanların iskemiye kötüleştirici ya da aritmi oluşturuca majör etkilerine sahip değildir. Beraberinde kullanılan diğer inotropoların dozunu düşürmekte yardımcı olduğu için gelişebilecek yan etkilerini azaltma konusunda da fayda sağlayabilmektedir.³⁻⁵

Levosimendan damar duvarındaki düz kas hücrelerinde ATP bağımlı K⁺ kanallarının aktive ederek vazodilatasyona neden olur. Koroner arterlerde vazodilatasyona neden olarak miyokardiyal kan akımını artırır. Oluşturduğu pulmoner ve sistemik vazodilatasyon miyokardiyal ön ve ard yükte azalmaya yol açar.³⁻⁵

Levosimendan atılımından önce tamamen metabolize olur, aktif metaboliti olan OR-1896'ya dönüşür. Levosimendanın yarılanma ömrü bir saat iken aktif metabolitinin yarılanma ömrü 75-80 saattir. OR-1896 ilacın kesilmesinden yaklaşık iki gün sonra tepe plazma konsantrasyonuna ulaşır ve levosimendanın gösterdiği tüm hemodinamik etkileri gösterir. Literatürdeki kılavuz çalışmalar incelendiğinde levosimendan infüzyon süresi 6-24 saat aralığında önerilmektedir. Bizim sunduğumuz bu iki olguda da levosimendan infüzyon tedavisi kılavuz çalışmalara uygun olarak sonlandırılmıştır.^{11,12}

Aras ve ark. da akut kalp yetmezliğinde kullandıkları levosimendanın semptomatik düzelme sağladığını tespit etmişlerdir.¹³

Açık kalp cerrahisinde intraoperatif inotropik tedavi gereken olguların tedavisinde levosimendan kullanımı yaygınlaşmaktadır. Birçok çalışmada levosimendanın kardiyopulmoner by-pass sonrası kardiyak performansı artırdığı ve sol ventrikül ard yükünü azalttığı gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁷

Her iki olguda da levosimendan kullanımı intraoperatif dönemde düşük debiye bağlı oluşan hemodinamik tablonun düzelmesinde yardımcı olmuştur. Levosimendanın gözlenen en sık yan etkisi olan sistemik hipotansiyon bu olgularda gözlenmemiştir. Bu yan etkinin görülmeşi hastaların SVB'nin yüksek oluşuna ve beraberinde kullandığımız vazodilatatif ilaçlara bağlayabiliriz.¹⁸ Toller ve ark.nın kalp transplantasyonlarında levosimendan kullanımını önerdikleri gibi biz de kullandığımız bu iki olguda levosimendanın hasta prognozuna faydalı olduğunu düşünüyoruz.¹⁹ Ancak konuyla ilgili geniş yayınlara ihtiyaç olduğu da açıktır.

KAYNAKLAR

1. Petäjä LM, Sipponen JT, Hämmäinen PJ, Eriksson HI, Salmenperä MT, Suojaranta-Ylinen RT. Levosimendan reversing low output syndrome after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2006;82(4):1529-31.
2. Beiras-Fernandez A, Weis FC, Fuchs H, Meiser BM, Reichart B, Weis M. Levosimendan treatment after primary organ failure in heart transplantation: a direct way to recovery? *Transplantation* 2006;82(8):1101-3.
3. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 1:S10-9.
4. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27(9):1859-66.
5. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000;90(1):5-11.
6. Süzer Ö, Bozkurt A.K, Süzer A, Aykaç Z, Barlas A. [The comparison of the inotropic effects of levosimendan and amrinone after ischemia in isolated perfused guinea pig hearts]. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;4(1):5-8

7. Tsagalou EP, Nanas JN. Resuscitation from adrenaline resistant electro-mechanical dissociation facilitated by levosimendan in a young man with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Resuscitation* 2006;68(1):147-9.
8. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):515-29.
9. Katz AM. Changing strategies in the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(3):513-23.
10. Lietz K, Miller LW. Will left-ventricular assist device therapy replace heart transplantation in the foreseeable future? *Curr Opin Cardiol* 2005;20(2):132-7.
11. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006;27(16):1908-20.
12. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(17):1883-91.
13. Aras D, Topaloğlu S, Cihan G, Deveci B, Özeke Ö, Maden O, et al. [Assessment of safety and efficacy of levosimendan therapy on symptomatic relief acute decompensated heart failure]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;2(1)6:31-6.
14. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006;81(4):1536-46.
15. Siirilä-Waris K, Suojäranta-Ylinen R, Harjola VP. Levosimendan in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19(3):345-9.
16. Akgul A, Mavioglu L, Katircioglu SF, Pac M, Cobanoglu A. Levosimendan for weaning from cardiopulmonary bypass after coronary artery bypass grafting. *Heart Lung Circ* 2006;15(5):320-4.
17. De Hert SG, Lørsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg* 2007;104(4):766-73.
18. Archan S, Toller W. Levosimendan: current status and future prospects. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(1):78-84.
19. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006;104(3):556-69.