

# LÉČBA LEVOSIMENDANEM: UP-DATE 2012

J. Pařenica, R. Miklík, M. Pavlušová, J. Špinar

## Souhrn

Levosimendan jako kalciový senzitivizér je lék s pozitivně inotropním účinkem, vazodilatačním a kardioprotektivním účinkem. Opakovaně byl prokázán u pacientů s akutním srdečním selháním jeho efekt na zvýšení srdečního výdeje a pokles tlaku v zaklínění. Ve srovnání s dobutaminem byl demonstrován vzestup glomerulární filtrace. Přestože klinické studie neprokázaly vliv na snížení mortality, meta-analýza 45 randomizovaných kontrolovaných studií ukázala, že terapie levosimendanem může vést ke snížení mortality, a to jak v porovnání s placebem, tak i s dobutaminem. Podle současných doporučení je tendence podávat pozitivně inotropní léky pouze v případech těžkého srdečního selhání nereagujícího na diuretickou a vazodilatační léčbu, kdy příčinou selhání je nízký srdeční výdej většinou provázený nižším krevním tlakem. Léčba levosimendanem, event. inhibitory fosfodiesterázy III by měla být preferována před podáním dobutaminu u pacientů chronicky léčených beta-blokátory, a to i u pacientů s akutním koronárním syndromem.

## Klíčová slova

levosimendan – akutní srdeční selhání

## Abstract

**The use of levosimendan: up-date 2012.** Calcium sensitizer levosimendan is a drug with positive inotropic, vasodilating and cardioprotective effect. Its effect on an increase of cardiac output and decrease of pulmonary wedge pressure in acute heart failure patients has been repeatedly confirmed. When compared to dobutamine, levosimendan increased glomerular filtration rate. Despite the fact that clinical trials have failed to prove its impact on mortality of the patients, a meta-analysis of 45 randomized controlled studies has demonstrated a potential survival benefit of levosimendan application, both when compared to placebo and dobutamine. According to current recommendations, positively inotropic agents should be administered only in patients with severe heart failure with prolonged/no response to intravenous diuretics and vasodilators provided that the major cause of heart failure is the low cardiac output with/without hypotension. The use of levosimendan, eventually phosphodiesterase III inhibitors, should be preferred prior to administration of dobutamine in patients chronically treated with betablockers, including those presenting with acute coronary syndrom.

## Keywords

levosimendan – acute heart failure

## Základní charakteristika, mechanismus účinku a farmakokinetika levosimendanu

V současné době jsou k dispozici tři skupiny pozitivně inotropních léků – sympatomimeticky působící dobutamin a dopamin, inhibitory fosfodiesterázy III (PDE III) – milrinon, enoximon a inamrinon a kalciový senzitivizér – levosimendan. Levosimendan má tři klíčové mechanismy účinku – působí jako kalciový senzitivizér (inotropní efekt), otevírá ATP-senzitivní draslíkové kanály (vazodilatační efekt) a působí na mitochondrie kardiomyocytů (kardioprotektivní efekt). Účinek kalciového senzitivizéru je zprostředkován vazbou levosimendanu na troponin C, která vede k zesílení a prodloužení vazby intramyokardiálního vápníku na troponin C v systolické fázi cyklu,

a tím ke zlepšení kontraktility kardiomyocytů. Inotropní efekt není provázen zvýšením intracelulárního kalcia, a není tudíž negativně postížena relaxace během diastoly – nedochází ke zhoršení diastolické funkce levé komory. Otevírání ATP-dependenčních draslíkových kanálů v buňkách hladké svaloviny cév vede k dilataci arteriální, venózní a k dilataci koronárních tepen. Tím se snižuje afterload, preload a zároveň se zvyšuje koronární průtok. Působení levosimendanu na mitochondriální ATP-senzitivní draslíkové kanály může chránit kardiomyocyty při ischemicko-reperfučním poškození během akutního infarktu myokardu a epizodách akutního srdečního selhání.

Eliminační poločas levosimendanu je 1,5 hod, ale malá část levosimendanu je metabolizována na aktivní metabolit OR-1896,

který má srovnatelný hemodynamický efekt jako levosimendan, má dlouhý eliminační poločas 80 hod a kardiovaskulární efekt tak přetrvává 7–9 dnů po ukončení 24 hod infuze levosimendanu [1].

Levosimendan vede stejně jako dobutamin u pacientů s akutním srdečním selháním ke zvýšení diurézy, ale pouze levosimendan prokázal vliv na zvýšení glomerulární filtrace [2]. Tento efekt je dán kromě zvýšení srdečního výdeje zřejmě i snížením žilního tlaku v důsledku venodilatačního efektu levosimendanu.

## Klinické studie s levosimendanem

Léčba akutního srdečního selhání levosimendanem byla studována v řadě studií. Iničiální optimismus ze zlepšení dlouhodobé prognózy u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání, pramenící ze slibných výsledků post-studiového sledování pacientů ve studiích LIDO a RUSSLAN, nebyla potvrzena v rozsáhlých mortalitních studiích SURVIVE a REVIVE. Recentní meta-analýza 45 randomizovaných kontrolovaných studií ukázala, že terapie levosimendanem může vést ke snížení mortality. Celková mortalita pacientů léčených levosimendanem byla 17,4 %, v kontrolní skupině 23,4 % (Risk Ratio 0,80 (0,72–0,89);  $p = 0,02$ ). Snížení mortality bylo potvrzeno jak v porovnání s placebem (RR 0,82 (0,69–0,97);  $p = 0,02$ ), tak ve srovnání s dobutaminem (RR 0,68 (0,52–0,88);  $p = 0,003$ ). Výsledky byly srovnatelné jak pro pacienty s akutní dekompenzací srdečního selhání, tak pro pacienty po kardiokirurgických operacích s projevy srdečního selhání [3].

Studie na určení dávky levosimendanu [4,5] a studie LIDO [6] prokázaly jednoznačný hemodynamický vliv na zvýšení srdečního výdeje, na snížení tlaku v zaklínění (PCWP) a snížení systémové vaskulární rezistence. Vliv na zvýšení srdečního výdeje

byl jednoznačně závislý na dávce levosimendanem, proto pokud nejsou vedlejší nežádoucí účinky, zejména hypotenze, je lépe dosáhnout dávky 0,2 µg/kg/min. Studie SURVIVE prokázala významnější snížení BNP (brain natriuretic peptide) při léčbě levosimendanem ve srovnání s dobutaminem, nicméně neprokázala pozitivní efekt na 180denní mortalitu [7]. Subanalýza studie SURVIVE demonstrovala, že pokles hladiny BNP pátý den ve srovnání se vstupní hladinou byl významným prediktorem snížení 180denní celkové mortality. Pokles BNP po terapii levosimendanem tak charakterizoval skupinu tzv. „responderů“ léčby [8]. Rovněž studie REVIVE I + II ukázaly, že ve srovnání s placebem měla léčba levosimendanem významnější účinek na snížení BNP, subjektivní zlepšení pacienta a zkrácení doby hospitalizace [9]. Menší studie jednoznačně demonstrovaly pozitivní účinek na hemodynamiku u pacientů v kardiogenním šoku [10].

Pacienti v septickém šoku jsou další skupinou pacientů, kteří by mohli z léčby levosimendanem profitovat. Existují práce, které u pacientů v septickém šoku po podání levosimendanem prokázaly protizánětlivý a anti-oxidační efekt [11], zlepšení sublinguální mikrocirkulace [12], zlepšení glomerulární filtrace [13] nebo hypodynamického stavu provázeného dysfunkcí levé komory [14]. Rozsáhlá mortalitní studie hodnotící využití levosimendanem u pacientů v septickém šoku však chybí.

### Indikace podání levosimendanem

Podle současného pohledu na léčbu akutního srdečního selhání je léčba pozitivně inotropními léky vyhrazena pouze pacientům s tak nízkým srdečním výdejem, který vede k hypoperfuzi orgánů. Ta se klinicky projevuje oligurií, hyponatremií, hepatální dysfunkcí s nárůstem jaterních enzymů a koagulopatií, zvýšenou hodnotou laktátu, sníženou hodnotou saturace krve v plicnici < 65 % a plicním městnáním. Většinou se jedná o pacienty hypotenzi, u kterých je terapie diuretiky neúčinná nebo nedostatečná a podání vazodilatačních látek není vzhledem k hypotenzii možné. Srdeční výdej (cardiac index CI) je snížený (< 2 l/min/m<sup>2</sup>) navzdory zvýšenému plnění levé a/nebo pravé komory (tlak v zaklínění > 18 mmHg a/nebo centrální žilní tlak > 10 mmHg). Spektrum pacientů s nízkým srdečním výdejem kontinuálně přechází do obrazu kardiogenního šoku. Léčba levosi-

mandanem nebo inhibitory fosfodiesterázy by měla být zvážena, oproti použití dobutaminu, především u pacientů léčených chronicky beta-blokátory [15], a to i u pacientů s akutním koronárním syndromem [16]. Podle německo-rakouských doporučení pro terapii kardiogenního šoku při akutním infarktu myokardu je přidání levosimendanem k dobutaminu a noradrenalinu možno zvážit při katecholamin rezistentním šoku, a to spíše než podání inhibitorů PDE III [17].

U pacientů při kardiologických operacích byl levosimendan v kombinaci s dobutaminem úspěšně použit v léčbě nízkého srdečního výdeje [18–20], usnadňoval odpojení těchto pacientů z mimotělního oběhu [21] a podle meta-analýz snižoval mortalitu [3,22].

### Terapie beta-blokátory u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání

Redukce dávky beta-blokátorů může být zvažována u pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání. Rutinní vysazení beta-blokátorů není doporučováno. Pokud je vysazení nezbytné, např. při kardiogenním šoku nebo při bradykardii, měla by být malá dávka beta-blokátoru nasazena co nejdříve, nejlépe ještě před propuštěním [15]. Pozitivně inotropní a vazodilatační efekt levosimendanem je nezávislý na obsazení beta-adrenergických receptorů a není ovlivněn předchozí léčbou beta-blokátory. Naopak chronická terapie beta-blokátory ve studii LIDO snižovala hemodynamický efekt dobutaminu na srdeční výdej a pokles tlaku v zaklínění [6]. Post-hoc analýza 669 pacientů chronicky léčených beta-blokátory ve studii SURVIVE prokázala signifikantní snížení 5denní mortality ve skupině pacientů léčených levosimendanem ve srovnání se skupinou pacientů léčených dobutaminem (1,5 % vs 5,1 %, HR 0,29, CI 0,11–0,78; p = 0,01). U pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání, kteří vyžadují inotropní podporu a jsou na trvalé terapii beta-blokátory, by měla být preferována léčba levosimendanem nebo inhibitory fosfodiesterázy III, které přímo neinteragují s beta-adrenergickými receptory [23].

### Praktické poznámky k terapii levosimendanem

V klinické praxi řada lékařů nepodává iniciální bolus a zvyšuje dávku levosimendanem postupně, aby zabránila hypotenzii. Při systolickém tlaku 90–95 mmHg za-

hájíme dávkou 0,05 µg/kg/min, při systolickém tlaku 95–110 mmHg dávkou 0,1 µg/kg/min a podle tlaku titrujeme na dávku 0,2 µg/kg/min. Dosažení dávky 0,2 µg/kg/min se snažíme proto, že zvýšení srdečního výdeje a pokles PCWP jsou závislé na dávce levosimendanem. V případě hypotenze (systolickém tlaku pod 85–90 mmHg) podáváme současně noradrenalin. U pacientů v kardiogenním šoku většinou zahájíme terapii kombinací dobutaminu a noradrenalinu a dle stavu pacienta, pokud vyžaduje inotropní podporu i po počáteční stabilizaci či PCI, přecházíme z dobutaminu na levosimendan nebo přidáváme levosimendan k dobutaminu. Pokud dobutamin vysazujeme, tak postupně během 2 hod po zahájení podávání levosimendanem.

Pacienti mají vždy kontinuálně monitorované EKG a invazivní měření krevního tlaku. Rozšířené hemodynamické monitorování je indikováno dle stavu pacienta. Doba infuze levosimendanem je doporučována po dobu 24 hod, podle klinické odezvy podáváme infuzi po dobu 12–24 hod. Opakované podání levosimendanem je možné, vzhledem k dlouhému poločasu aktivního metabolitu OR-1896 je ke zvážení podání další dávky až za 7–9 dní. Opakované podání zvažujeme s ohledem na prognózu pacienta, při nutnosti opakovaní inotropní podpory lze dále pokračovat léčbou dobutaminem.

Levosimendan nepodáváme pacientům v end-stage chronického srdečního selhání, u pacientů v kardiogenním katecholamin rezistentním šoku, u kterých došlo k rozvoji těžkého multiorgánového selhání a u kterých se nedaří udržet systolický krevní tlak > 85–90 mmHg ani při kombinaci vazopresorů – noradrenalin, adrenalin a terlipressin.

### A jaká je realita léčby levosimendanem v České republice dle registru akutního srdečního selhání AHEAD na kardiologických odděleních?

Český registr akutního srdečního selhání AHEAD sbírá data o pacientech hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání. AHEAD Main obsahuje data o 4 153 konsekutivních pacientech v období od 9/2006 do 10/2009 ze 7 fakultních nemocnic. Levosimendan byl podán celkem u 3,6 % pacientů. Z celkového počtu aplikací byl nejčastěji podáván u pacientů v kardiogenním šoku (celkem u 11,5 % pacientů), dále pak u pacientů v plicním

edému (celkem u 4,1 % pacientů) a u akutně dekompenzovaného srdečního selhání nesplňujícího kritéria kardiogenního šoku, plicního edému či hypertenzní krize (odpovídá mírnému srdečnímu selhání – Killip II). Inotropní podpora dobutaminem a/nebo dopaminem byla používána častěji, a to celkem u 16,0 % všech léčených pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání. Ve skupině pacientů v kardiogenním šoku byl dobutamin a/nebo dopamin aplikován u 51,3 % pacientů. Průměrný věk pacientů léčených levosimendanem byl nižší než v porovnání se skupinou pacientů léčených dobutaminem ( $66,4 \pm 13,2$  vs  $69,5 \pm 12,7$  let). Nejčastěji byl levosimendan podán pacientům s akutním koronárním syndromem a chronickou ischemickou chorobou srdeční.

*Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).*

## Literatura

- Papp Z, Édes I, Fruhwald S et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications: Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012; 159: 82–87.
- Yilmaz M, Yalta K, Yontar C et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 431–435.
- Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40: 634–646.
- Lilleberg J, Sundberg S, Nieminen M. Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 Suppl 1: S63–S69.
- Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS et al. Acute Hemodynamic and Clinical Effects of Levosimendan in Patients With Severe Heart Failure. *Circulation* 2000; 102: 2222–2227.
- Follath F, Cleland J, Just H et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202.
- Mebazaa A, Nieminen M, Packer M et al. SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883–1891.
- Cohen-Solal A, Loqart D, Huanq B et al. Low-red B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2343–2348.
- de Lissovoy G, Fraeman K, Teerling J et al. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. *Eur J Health Econ* 2010; 11: 185–193.
- Rokyta R Jr, Pechman V. The effects of levosimendan on global haemodynamics in patients with cardiogenic shock. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 121–127.
- Hasslacher J, Bijuklic K, Bertocchi C et al. Levosimendan inhibits release of reactive oxygen species in polymorphonuclear leukocytes in vitro and in patients with acute heart failure and septic shock: a prospective observational study. *Critical Care* 2011; 15: R166.
- Morelli A, Donati A, Ertmer C et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Critical Care* 2010; 14: R232.
- Morelli A, Ertmer C, Rehberg S et al. Effects of levosimendan on renal function in septic shock: a case-control study. *Critical Care* 2009; 13 (Suppl 1): P170.
- Matejovic M, Krouzicky A, Radej J et al. Successful reversal of resistant hypodynamic septic shock with levosimendan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 127–128.
- Authors/Task Force Members, McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The TaskForce for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803–869.
- Authors/Task Force Members, Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; [Epub ahead of print].
- Werdan K, Ruã M, Buerke M et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment. A German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 343–351.
- De Hert SG, Lørsomradee S, Cromheecke S et al. The Effects of Levosimendan in Cardiac Surgery Patients with Poor Left Ventricular Function. *Anesth Analg* 2007; 104: 766–773.
- De Hert SG, Lørsomradee S, vanden Eede H et al. A Randomized Trial Evaluating Different Modalities of Levosimendan Administration in Cardiac Surgery Patients With Myocardial Dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 699–705.
- Mebazaa A, Pitsis A, Rudiger A et al. Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care* 2010; 14: 201.
- Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 448–454.
- Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2011; 15: R140.
- Zafir B, Amir O. Beta blocker therapy, decompensated heart failure, and inotropic interactions: current perspectives. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 184–189.

*Doručeno do redakce 20. 8. 2012*

*Přijato po recenzi 10. 9. 2012*

**MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.**  
**MUDr. Roman Miklík, Ph.D.**  
**MUDr. Marie Pavluřová**  
**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.**

Interní kardiologická klinika  
 LF MU a FN Brno-Bohunice  
[jiri.parenica@atlas.cz](mailto:jiri.parenica@atlas.cz)