

Levosimendan v současné léčbě těžkého srdečního selhání

Jan Krupička, Tomáš Janota

Koronární jednotka 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

Akutní srdeční selhání je jednou z nejčastějších příčin hospitalizace, přitom nemocní s tímto onemocněním mají velké riziko rehospitalizace či úmrtí. Stále jsou hledány léky, které by tento stav zvrátily. Pozitivně inotropní léky u pacientů s těžkým akutním srdečním selháním pomáhají překonat nejkritičtější období hemodynamické nestability a přinášejí symptomatickou úlevu. Přes nepochybný okamžitý klinický přínos většina pozitivně inotropních léků ale nezlepšuje či dokonce zhoršuje dlouhodobou prognózu nemocných, a to zejména nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Kalciový senzitivizér levosimendan oproti starším inotropikům zvyšuje kontraktilitu myokardu bez zvýšení spotřeby kyslíku. Má menší proarytmogenní efekt a výhodou je možná kombinace s betablokátory. Současně způsobí vazodilataci tepen a žil včetně koronárního řečiště, což může mít význam zejména při ischemii myokardu. V metaanalýzách klinických studií levosimendan prokázal svou účinnost v kardiocirurgické perioperační péči. Zlepšuje hemodynamiku, redukuje rozsah myokardiálního poškození a v neposlední řadě snižuje perioperační mortalitu. U nemocných s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání pozitivní vliv levosimendanu na dlouhodobé přežívání není tak zřejmý. Přes určité kontroverze levosimendan představuje pro vybrané stavy účinný nástroj k přemostění kritického stavu.

Klíčová slova: levosimendan, dobutamin, srdeční selhání, pozitivně inotropní léky.

Levosimendan in current treatment of severe heart failure

Acute heart failure is one of the most common causes of hospitalisation and patients with this disease have a high risk of rehospitalisation or death. Drugs are being sought that would reverse this condition. Positive inotropic agents in patients with severe acute heart failure aid in overcoming the most critical period of haemodynamic instability and bring symptomatic relief. Despite unquestionable immediate clinical benefit, however, the majority of positive inotropic agents do not improve and even worsen the long-term prognosis of patients, particularly of those with ischaemic heart disease. In comparison with the older inotropes, levosimendan, a calcium sensitiser, increases myocardial contractility without increasing oxygen consumption. It has a minor proarrhythmogenic effect and provides the advantage of a possible combination with beta blockers. Simultaneously, it causes vasodilatation of arteries and veins, including the coronary vascular bed, which can be of significance particularly in myocardial ischaemia. In meta-analyses of clinical trials, levosimendan has proved its efficacy in cardiac surgical perioperative care. It improves haemodynamics, reduces the extent of myocardial damage, and, last but not least, decreases perioperative mortality. In patients with acute decompensation of chronic heart failure, the positive effect of levosimendan on long-term survival is not so evident. In spite of certain controversies, levosimendan represents an effective tool for overcoming a critical state in selected conditions.

Key words: levosimendan, dobutamine, heart failure, positive inotropic agents.

Úvod

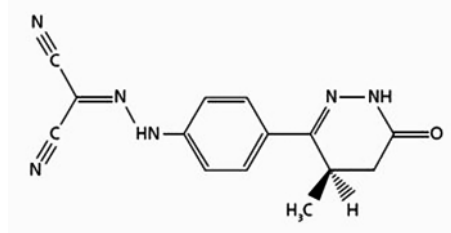
Prevalence chronického srdečního selhání (CHSS) díky stárnutí populace a zlepšenému přežívání nemocných s akutními koronárními syndromy neustále stoupá a je jednou z nejčastějších příčin morbiditu a mortality v rozvinutých zemích. Tím současně stoupá i počet hospitalizací pro akutní dekompenzaci CHSS. Pacienti přijatí do nemocnice pro akutní srdeční selhání (ASS), ať už v rámci dekompenzace CHSS nebo při nově vzniklém srdečním selhání, mají navíc velmi špatnou prognózu. Jejich 60 denní riziko úmrtí či rehospitalizace se pohybuje v závislosti na zkoumané populaci mezi 30 až 60%, což představuje závažný zdravotnický i ekonomický problém (1). Léčba ASS spočívá jednak v odstranění vlastní příčiny srdečního selhání (např. revaskularizace uzavřené koro-

nární tepny, kardioverze závažné tachyarytmie, korekce dekompenzované arteriální hypertenze) a současně v odstranění symptomů a hemodynamické stabilizaci nemocného. Mezi základní léčbu ASS dle doporučení Evropské kardiologické společnosti patří oxygenoterapie, diuretika, vazodilatancia a opiáty. V případě hypotenze a/ nebo známek hypoperfuze periferních orgánů a kardiogenního šoku přichází na řadu inotropika a vazopresory, v menším počtu případů také mechanické srdeční podpory. Při progresi respirační insuficience je nezřídka nutná neinvazivní či invazivní plicní ventilace s pozitivním přetlakem v dýchacích cestách (2).

Pozitivně inotropně působící léky patří mezi základní prvky léčby ASS s hypotenzí, nízkým srdečním výdejem (LCOS) až kardiogenním šokem. Často přinášejí symptomatickou úlevu a pomá-

hají přemostit úvodní kritické období srdečního selhání. Přes jasný okamžitý klinický přínos však není jednoznačný dlouhodobý dopad na mortalitu. Beta-1 mimetika stejně jako inhibitory fosfodiesterázy 3 (iPDE-3) zvyšují riziko maligních arytmí a náhlé srdeční smrti. Podávání iPDE-3 u nemocných s ischemií myokardu je navíc spojeno s častějším výskytem fibrilace síní a hypotenzí. U obou těchto skupin inotropik jsou nežádoucí účinky pravděpodobně způsobeny zvýšenou intracelulární koncentrací iontů kalcia (Ca^{2+}), tím zvýšenou energetickou spotřebou myokardu a souvisejícím zvýšeným nárokem na přívod kyslíku. Naproti tomu novější inotropikum, kalciový senzitivizér levosimendan, zvyšuje kontraktilitu myokardu především zvýšením citlivosti myofilament na Ca^{2+} . Neměl by tedy zvyšovat nároky myokardu na kyslík. Cílem tohoto článku

Interv Akut Kardiolog 2013; 12(4): 191–195

Obrázek 1. Chemická struktura levosimendanu

je shrnout základní poznatky o levosimendanu a názory na jeho praktické využití v současné terapii těžkého srdečního selhání.

Mechanismus účinku a hemodynamický efekt

Kalciový senzitivizér levosimendan byl vyvinut v roce 1998 s cílem získat pozitivně inotropní lék, který by na rozdíl od katecholaminergních látek a iPDE-3 nezvyšoval intracelulární koncentraci Ca^{2+} a tím riziko vzniku závažných arytmií. Jeho účinek je zprostředkován vazbou na N-terminální konec srdečního Troponinu C (TnC), čímž je stabilizován komplex Ca^{2+} -TnC a následně během systoly prodloužena doba vazby aktinových a myozinových myofilament. Spojení levosimendanu s TnC je závislé na intracelulární koncentraci kalcia, proto současně nezhoršuje relaxaci myokardu během diastoly, kdy je intracelulární koncentrace Ca^{2+} nižší (3). Levosimendan ve vyšších plazmatických koncentracích ($> 30 \text{ ng/ml}$) do jisté míry inhibuje také PDE-3, a tím zvyšuje koncentraci cyklického adenosin monofosfátu a intracelulárního kalcia. V klinicky doporučeném terapeutickém rozmezí levosimendanu ($10\text{--}100 \text{ ng/ml}$) je však pravděpodobně tento účinek minimální (3).

Mimo pozitivně inotropní účinek působí levosimendan také vazodilatací arterií i žil včetně koronárního a mozkového řečiště. Mechanismem tohoto účinku je otevření několika typů draslíkového kanálu (ATP senzitivní, Ca^{2+} aktivovaný, napětově závislý), což vede k hyperpolarizaci buněčné membrány hladkého svalu cév, omezení přítoku a zvýšenému vylučování Ca^{2+} a v konečném důsledku k vazorelaxaci. Ve vyšších dávkách levosimendanu může k vazodilataci přispívat také inhibice PDE se zvýšením koncentrace cAMP v hladkém svalu cév (3).

Klinické studie v následujících letech potvrdily, že 24hodinová infuze levosimendanu zmíněnými mechanismy u pacientů s ASS zvyšuje srdeční výdej, snižuje tlak v zaklínění plicních kapilár (PCWP), v plicnici, pravé síni a systémový krevní tlak (4, 5, 6). Ke zvýšení srdečního výdeje a poklesu PCWP navíc dochází ve větší míře než je tomu u kontinuální infuze s dobutaminem. Levosimendan má oproti dobutaminu také vý-

hodu delšího účinku i po skončení infuze (6). Mezi základní hemodynamické účinky levosimendanu jistě patří na dávce závislý pozitivně chronotropní účinek, zejména při podání úvodního bolusu. Je pravděpodobně důsledkem periferní vazodilatace a spuštěním baroreflexu. Při doporučeném dávkování (úvodní bolus $6\text{--}24 \text{ ug/kg}$ během 10 minut následovaný kontinuální infúzí $0,5\text{--}2 \text{ ug/kg/min}$) však nárůst tepové frekvence přesáhne jen výjimečně 10% oproti základním hodnotám (3). Neméně důležitý je jeho příznivý vliv na koronární řečiště. Působí arteriódilataci, snižuje rezistenci, a tím významně zvyšuje koronární průtok (7). Moiseyev, a kol. (8) ve studii RUSSLAN (Randomised sTudy on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an Acute myocardial iNfarct) prokázali bezpečnost podání levosimendanu u pacientů s akutním infarktem myokardu a doprovodným srdečním selháním. Nemocní, kteří byli ve studii léčeni tímto inotropikem měli navíc oproti placebové skupině nižší jednodenní a 14denní mortalitu (8).

Farmakokinetika, metabolismus, dávkování

Levosimendan (obrázek 1) má u zdravých jedinců i nemocných s těžkým srdečním selháním eliminační poločas kolem 1 hodiny. Při fyziologickém pH kolem 7,4 je většina tohoto inotropika v ionizovaném stavu a váže se z 95–98% na plazmatické bílkoviny. Pouze stopové množství levosimendanu je v nezměněné formě vylučováno do moči, stolice či přesunuto do erytrocytů (9). Většina je rychle metabolizována v játrech na biologicky aktivní látky (zejména OR 1855 a jeho acetylovanou formu OR 1896). Tyto pozitivně inotropně působící metabolity mají biologický poločas daleko delší ($70\text{--}80$ hodin), maximální plazmatické koncentrace dosahují až 2 dny po skončení infuze levosimendanu a vysvětlují tak jeho prodloužený hemodynamický účinek, který může dosahovat $7\text{--}10$ dnů (10). Z cirkulace jsou metabolity odstraňovány konjugací či renální filtrací a posléze vyloučeny močí.

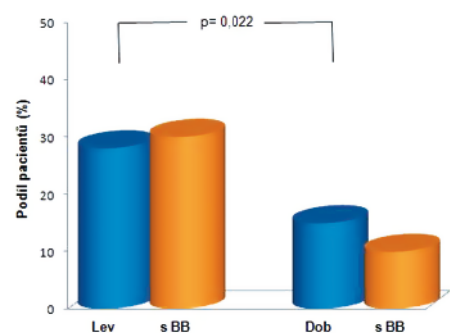
Při potřebě rychlého nástupu účinku je možné dle SPC zahájit léčbu intravenózním bolusem $6\text{--}12 \text{ ug/kg}$ podaným během 10 minut dle klinického stavu pacienta. Nižší dávka 6 ug/kg je určena zejména pro nemocné, kteří jsou současně léčeni jiným inotropně nebo vazodilatačně působícím lékem. U nemocných se systolickým krevním tlakem pod 90 mmHg bychom se měli úvodního bolusu vyvarovat, při dostatečném preloadu je možné preparát kombinovat s noradrenalinem. Počáteční bo-

lus je následován kontinuální infúzí s udržovací dávkou $0,1\text{--}0,2 \text{ ug/kg/min}$ po dobu 24 hodin. Samozřejmostí je kontinuální monitorace krevního tlaku a EKG. Při výskytu nežádoucích účinků (výraznější hypotenze, tachykardie) během následujících $30\text{--}60$ minut je vhodné dávku snížit na $0,05 \text{ ug/kg/min}$. Vzhledem k častějšímu výskytu hypotenze po podání úvodního bolusu léčbu v klinické praxi oproti doporučení SPC většinou zahajujeme rovnou kontinuální infúzí (11). Prodloužení doby infuze levosimendanu nad 24 hodin nemá vliv na výsledný hemodynamický efekt a naopak kumulace metabolitu OR 1896 může způsobit vyšší výskyt nežádoucích účinků (12). U pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní a renální insuficiencí není potřeba upravovat dávkování, v případě těžké jaterní a renální insuficience (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/kg/min}$) je levosimendan dle SPC kontraindikován.

Klinické studie Kardiochirurgie

Ačkoliv se zdá být kardiochirurgická perioperační péče příhodnou cílovou oblastí pro využití levosimendanu, studie publikované na toto téma mají většinou malý soubor pacientů a/nebo nejsou randomizované, placebem kontrolované. Barisin, a kol. (13) sledovali hemodynamický efekt bolusu levosimendanu (12 nebo 24 ug/kg) oproti placebo u 31 pacientů podstupujících aortokoronární bypass bez použití pumpy s dobrou předoperační funkcí levé komory srdeční. Obě dávky inotropika oproti placebo významně zlepšily ejekční frakci levé komory srdeční (EFLK), zvýšily srdeční výdej a snížily systémovou vaskulární rezistenci, přičemž nižší dávka měla lepší hemodynamický dopad než dávka vyšší. Ve studii Al-Shawafa, a kol., která zahrnuje 30 diabetiků 2. typu s předoperační dysfunkcí levé komory srdeční a pooperačním LCOS, ukázala lepší hemodynamickou efektivitu infuze levosimendanu než milrinonu vyjádřenou zvýšením srdečního výdeje a saturace smíšené žilní krve, poklesem PCWP a systémové vaskulární rezistence (14) Alvarez, a kol. porovnávali hemodynamický vliv 24hodinové infuze levosimendanu ($0,2 \text{ ug/kg/min}$) a dobutaminu ($7,5 \text{ ug/kg/min}$) u 50 pacientů po kardiochirurgickém výkonu s extrakorporálním oběhem a následným LCOS. I v této studii byly příznivé účinky levosimendanu na hemodynamiku výraznější než u dobutaminu (15). Zajímavá data přinesla později práce Levina, a kol. (16), kteří porovnávali hemodynamické i klinické ukazatele u 137 pacientů s pooperačním LCOS, kteří byli léčeni buď levosimendanem (úvodní bolus 10 ug/kg , následně 24hod. infuze $0,1 \text{ ug/kg/min}$) nebo dobutaminem ($5\text{--}12,5 \text{ ug/kg/min}$).

Obrázek 2. Vliv současné léčby betablokátelem na hemodynamickou účinnost levosimendanu a dobutaminu ve studii LIDO (6)



BB – betablokátor; Dob – dobutamin; Lev – levosimendan; LIDO – Levosimendan Infusion versus Dobutamine in low Output heart failure

kg/min). Autoři zjistili statisticky významně nižší pooperační mortalitu (8,7 vs. 25 %), nižší výskyt velkých pooperačních komplikací, nižší potřebu intraaortální balonkové kontrapulzace (2,9 vs. 4,7%) a kratší pobyt na jednotce intenzivní péče (66 vs. 158 hodin) u nemocných, kterým byl podáván levosimendan (16). Vliv levosimendanu na pooperační mortalitu v kardiologii studovala metaanalýza Landoniho, a kol. (17). Ta prokázala statisticky významný pokles úmrtnosti při užití levosimendanu oproti kontrolní skupině (4,7 vs. 12,7%; $p = 0,003$).

Akutní dekompenzace chronického srdečního selhání

Studie LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in low Output heart failure) srovnávala klinický dopad 24hodinové infuze levosimendanu a dobutaminu u 203 nemocných s ASS, EFLK < 35 % a LCOS (6). Větší procento pacientů ve skupině léčené levosimendanem než ve skupině léčené dobutaminem dosáhlo hemodynamického zlepšení vyjádřeného vzestupem srdečního výdeje alespoň o 30 % a poklesem PCWP alespoň o 25 % (28 vs. 15 %, $p = 0,022$). Podání levosimendanu ve srovnání s dobutaminem mělo také lepší vliv na 180denní mortalitu (26 vs. 38 %; $p = 0,029$). Navíc kalciový senzitizer byl na rozdíl od dobutaminu stejně účinný i u nemocných užívajících betablokátor (obrázek 2) (6). Hemodynamický účinek levosimendanu a dobutaminu ve skupině 61 pacientů s ASS léčených carvedilolem srovnávala práce Bergha, a kol. (18). Autoři zjistili trend k lepšímu hemodynamickému efektu levosimendanu po 24 hodinách podání, po 48 hodinách byl již rozdíl statisticky významný. Naopak ústup dušnosti po 24 hodinách hodnocený lékařem byl častější ve skupině léčené dobutaminem. Statistická hodnotitelnost byla ale narušena předčasným ukončením studie pro vážnou

nábor. Zairis, a kol. (19) ve studii CASINO (the Calcium Sensitizer or Inotrope or NOne in low output heart failure) zatím publikované pouze jako kongresový abstrakt, sledovali mortalitu u téměř 300 nemocných s dekompenzovaným srdečním selháním IV. stupně NYHA a EFLK ≤ 35 %, kteří byli randomizováni do skupiny léčené infuzí levosimendanu, dobutaminu nebo placebo. Po 6 měsících studie byla v levosimendanové větvi statisticky významně nižší úmrtnost než v obou ostatních větvích (15,3 vs. 39,6 %; $p = 0,0001$ ve srovnání s dobutaminem, vs. 24,7%; $p = 0,04$ ve srovnání s placebem) (19). Packer, a kol. (20) ve studii REVIVE 2 (Randomized Evaluation of Intravenous LeVosimendan Efficacy) analyzovali vliv podání infuze levosimendanu oproti standardní terapii na symptomatologii a klinický vývoj pacientů s ASS a EFLK ≤ 35 %, u kterých přetrvávala klidová dušnost i přes podání diuretika. Výsledky byly publikované téměř 8 let po prezentaci na světovém kongresu. Podle klinického průběhu byli nemocní rozděleni na ty, jejichž stav se během prvních 5 dnů po randomizaci zlepšil, zůstal nezměněn nebo se zhoršil. Ve skupině léčené levosimendanem bylo oproti skupině se standardní léčbou významně více pacientů, u nichž došlo ke zlepšení (58 vs. 44) a naopak méně pacientů, u nichž došlo ke zhoršení klinického stavu (58 vs. 82). Na druhou stranu, 90denní mortalita byla statisticky nevýznamně vyšší u nemocných léčených levosimendanem než ve standardní větvi studie (hazard ratio 1,33; $p = 0,29$), což mohlo souviset s častějším výskytem hypotenze a arytmií v levosimendanové skupině. Podobně ani ve velké multicentrické studii SURVIVE (The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) (21) nebyl prokázán významný rozdíl efektu levosimendanu oproti dobutaminu na 31denní a 180denní mortalitu u 1 327 pacientů přijatých pro akutní dekompenzaci CHSS a EFLK ≤ 30 %. Definitivní odpověď na otázku, zda je tento kalciový senzitizer schopen pozitivně ovlivnit prognózu pacientů s těžkým CHSS neposkytly ani metaanalýzy. Delaney, a kol. (22) prezentovali ve své práci zahrnující 19 studií významnou redukci mortality při léčbě levosimendanem oproti dobutaminu (OR 0,75, 95 % CI, 0,61–0,92, $p = 0,005$), nikoliv však ve srovnání s placebem (OR 0,83, 95 % CI, 0,62–1,10, $p = 0,20$), přestože levosimendan vedl u pacientů k výraznějšímu zlepšení hemodynamických parametrů. Metaanalýza Landoniho, a kol. (23) zpracovala výsledky 45 randomizovaných studií kardiologických i kardiologických. Ukázala statisticky významné snížení úmrtnosti u paci-

entů léčených levosimendanem oproti kontrolní skupině (17,4 % vs. 23,3 %, $p < 0,001$).

Úskalím všech výše zmíněných studií je zařazování a léčení těžce nemocných s řadou specifíků podle nějakého paušálního návodu. Do studií tak mohou být zařazováni nemocní, kteří pozitivně inotropně působící lék nemuseli, ba neměli dostat. U opravdu kriticky nemocných se ve světle hrozícího okamžitého úmrtí argument horší 90 a 180denní prognózy nejeví vždy až tak významný. Nesporné je, že levosimendan, stejně jako ostatní pozitivně inotropně působící léky, by měl být šetřen pro jinak nevladatelné situace.

Pokročilé chronické srdeční selhání

Nedávno bylo publikováno několik pilotních prací, ve kterých je levosimendan ambulantně podáván nemocným s těžkým CHSS v různých časových intervalech. Ve studii Malfatta a kol. (24) celkem 33 pacientů s progredujícím pokročilým srdečním selháním dostávalo čtyřikrát po sobě každý měsíc 24hodinovou infuzi levosimendanu (0–0,4 ug/kg/min.) či furosemidu (2–10 mg/hod.). Po podání levosimendanu došlo na rozdíl od furosemidu ke zlepšení echokardiografických parametrů, jako je systolická a diastolická funkce levé komory srdeční, ústup těžké funkční mitrální regurgitace. Tito nemocní měli zároveň trend k nižší jednorozhodní mortalitě (18,2 vs. 36,4 %). V podobné práci Boniose, a kol. (25) bylo 63 nemocných v klinickém stadiu NYHA IV, již refrakterních ke standardní farmakoterapii CHSS, randomizováni k 6hodinové léčbě levosimendanem 0,3 ug/kg/min., dobutaminem 10 ug/kg/min. nebo kombinací obou látek každý týden po dobu 6 měsíců. Všichni pacienti navíc dostávali p.o. amiodaron k utlumení proarytmogenního efektu inotropik. Po 6 měsících v levosimendanové skupině zemřelo nebo byla implantována srdeční podpora statisticky významně menšímu počtu pacientů (20 vs. 52 %; $p = 0,037$ pro dobutamin, vs. 57 %; $p = 0,009$ pro kombinaci léků). Tito pacienti měli po měsíci léčby také vyšší srdeční výdej a nižší PCWP (25). Výsledky studie LevoRep (Randomized trial investigating the efficacy and safety of pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure) (26) zatím publikované pouze jako zpráva z kongresu Heart Failure 2013 v Lisabonu neprokázaly zlepšení kvality života a funkcí kapacity u 120 pacientů s CHSS ambulantně léčených šestihodinovou infuzí levosimendanu 2 × týdně oproti placebo. Nemocní léčení levosimendanem však měli významně delší dobu bez kardiologických příhod (sekundární endpoint).

Nežádoucí účinky

Levosimendan je obecně u pacientů s těžkým srdečním selháním dobře tolerován. Frekvence nežádoucích účinků se podle většiny starších klinických studií pohybuje okolo 17–30 %, což je srovnatelné s placebem (17–20 %). Většina nežádoucích účinků je pravděpodobně spojena s vazodilatačním působením levosimendanu. Mezi nejčastější patří bolest hlavy (5 %), hypotenze (5 %), závratě a nauzea (1–10 %) (4, 6, 8). Oproti tomu ve velké multicentrické studii SURVIVE (20) byl výskyt nežádoucích účinků daleko častější (u 79 % nemocných). Zde se jednalo zejména o hypotenzi (15,5 %), hypokalcemii (9,4 %), fibrilaci síní (9,1 %), bolest hlavy (8 %) a komorovou tachykardii (7,9 %). Frekvence arytmií byla překvapivě vyšší ve skupině pacientů léčených levosimendanem než ve skupině pacientů léčených dobutaminem. Komorová tachykardie a fibrilace síní byly častěji zaznamenány také ve studii REVIVE 2 porovnávající léčbu levosimendanem oproti standardní léčbě ASS (24,6 vs. 17,3 % respektive 8,5 vs. 2,0 %) (20). Vyšší výskyt nežádoucích účinků autoři obou studií dávají do souvislosti se způsobem podání, zejména s úvodním bolusem (12 ug/kg) (20, 21). Vyšší četnost arytmií by také mohla souviset s hypokalcemií, jejíž mechanismus při podání levosimendanu zatím nebyl objasněn.

Klinická praxe

Levosimendan je celosvětově schválen k léčbě akutního srdečního selhání ve více než 40 zemích včetně České republiky. Doporučení týkající se využití levosimendanu byla publikována zejména pro kardiokirurgickou perioperační péči. Je přínosný u pacientů s nízkou předoperační EFLK, u nemocných operovaných urgentně ve stavu dekompenzovaného srdečního selhání, při selhání odpojení od mimotělního oběhu, při plánované pooperační mechanické srdeční podpoře a/nebo LCOS (27). Na druhou stranu nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro srdeční selhání levosimendan zmiňují minimálně. Použití pozitivně inotropně působících léků obecně je vyhrazeno pro ASS s hypotenzí (systolický TK < 85 mm Hg), LCOS nebo kardiogenním šokem, a to přes dostatečnou objemovou náplň oběhu, tedy dostatečný preload (třída doporučení IIa, úroveň evidence C). Levosimendan je oproti katecholaminům výhodný při současné léčbě betablokatory, se kterými nekompetuje o stejný receptor (třída doporučení IIb, úroveň evidence C) (2).

Podle analýzy Miklíka, a kol. byl na koronární jednotce Interní kardiologické kliniky Fakultní

nemocnice Brno levosimendan podáván zhruba 6 % pacientů přijatých s ASS. Oproti tomu katecholaminovou podporu mělo téměř 69 % nemocných hospitalizovaných pro ASS (28). Limitací častějšího použití levosimendanu v očích kliniků je oproti dobutaminu výrazně vyšší cena. Při potřebě podávání dobutaminu několik dní ve vyšší dávce se cenový rozdíl zmírňuje, protože efekt 24hodinového podávání levosimendanu přetrvává více jak týden. V průběhu tohoto týdne mohou být menší nároky na kontinuální i.v. léčbu i invazivní hemodynamické monitorování. Další možností ke zlevnění léčby je podání jen jedné dávky levosimendanu i za cenu mírného nedodržení doporučené 24hodinové léčby. Tento postup však nemá studiovou oporu. S ohledem na cenové relace zůstává pozitivně inotropním lékem první volby běžně dobutamin. Využití levosimendanu je ve světle současných znalostí racionální tam, kde potřebujeme překlenout delší kritické období, ale s velkou nadějí na obnovení kontraktility (např. při fulminantní myokarditidě, před chirurgickou revaskularizací) nebo při čekání na srdeční transplantaci či mechanickou srdeční podporu. Stejně jako u ostatních pozitivně inotropně působících léků by měla být indikace léčby zvažována v souvislosti konkrétní situace. V individuálních případech může být podání levosimendanu víceméně jedinou farmakologickou možností zvrátit nepříznivý stav, např. u těžkých stresem indukovaných kardiomyopatií, feochromocytomu, při kombinaci kardiogenního a septického šoku nebo v situacích, kdy limitací užití potřebné vyšší dávky dobutaminu je tachykardie.

Závěr

Kalciový senzitizer levosimendan prokazatelně zlepšuje symptomatologii, hemodynamický stav a krátkodobou prognózu nemocných s těžkým ASS i nemocných v kardiokirurgické perioperační péči s těžkou systolickou dysfunkcí LK. Pozitivní vliv levosimendanu na dlouhodobější mortalitu však nebyl potvrzen, což může souviset s obecně nepříznivou prognózou těchto nemocných. Ambulantní opakované podávání infuzí levosimendanu u pacientů s pokročilým CHSS je zatím předmětem výzkumu.

Literatura

1. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(4): 384–416.
2. McMurray JJ, 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 Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847.
3. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006; 104(3): 556–569.
4. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(6): 1903–1912.
5. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. *Int J Cardiol* 2005; 99(3): 409–413.
6. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. 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(9328): 196–202.
7. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005; 111(12): 1504–1509.
8. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23(18): 1422–1432.
9. Sandell EP, Hayha M, Antila S, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(Suppl 1): S57–62.
10. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107(1): 81–86.
11. Špinar J, Vítovec J. Levosimendan mění indikace i dávkování. *Cor Vasa* 2007; 49(3): 108–110.
12. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(1): 43–51.
13. Barisin S, Husedzinovic I, Sonicki Z, et al. Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: a four-times masked controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44(6): 703–708.
14. Al-Shawaf E, Ayed A, Vislocky I, et al. Levosimendan or milrinone in the type 2 diabetic patient with low ejection fraction undergoing elective coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20(3): 353–357.
15. Alvarez J, Bouzada M, Fernandez AL, et al. Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(4): 338–345.
16. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(5): 471–479.
17. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(1): 51–57.
18. Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 404–410.
19. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, et al. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: Results from the calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study (CASINO). *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(5s1): A206–A207.
20. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 2013; 1(2): 103–111.

21. 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(17): 1883–1891.
22. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010; 138(3): 281–289.
23. 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(2): 634–646.
24. Malfatto G, Della Rosa F, Villani A, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: favourable effects on left ventricular function, neurohormonal balance, and one-year survival. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60(5): 450–455.
25. Bonios MJ, Terrovitis JV, Drakos SG, et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotropic infusions for end stage heart failure. *Int J Cardiol* 2012; 159(3): 225–229.
26. Altenberger J, Parissis JT, Ulmer H, Poelzl G. Rationale and design of the multicentre randomized trial investigating the efficacy and safety of pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep study). *European Journal of Heart Failure* 2010; 12: 186–192.
27. Toller W, Algotsson L, Guarracino F, et al. Perioperative Use of Levosimendan: Best Practice in Operative Settings. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013; 27(2): 361–366.
28. Miklík R, Pařenica J, Felšöci M, et al. Levosimendan v léčbě akutního srdečního selhání – zkušenosti z kardiologické kliniky. *Cor Vasa* 2009; 51(7–8): 507–512.

Článek přijat redakcí: 17. 9. 2013

Článek přijat po přepracování: 21. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2013

MUDr. Jan Krupička

Koronární jednotka 3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
j.krupicka@centrum.cz
