

Wpływ lewosimendanu podawanego bez dawki nasycającej na skurczową i rozkurczową funkcję serca u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca

Stefano Lunghetti¹, Elisabetta Palmerini¹, Rossella Urselli¹, Silvia Maffei¹, Elisa Guarino², Marta Focardi¹, Sergio Mondillo¹, Roberto Favilli¹

¹Department of Cardiology, University of Siena, Włochy

²Department of Internal Medicine, University of Siena, Włochy

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2011; 18, 5: 532–537

Streszczenie

Wstęp: *Lewosimendan (L) jest lekiem stosowanym w terapii ciężkiej niewydolności serca (HF). Działa inotropowo dodatnio oraz wazodylatacyjnie, nie zwiększając zapotrzebowania serca na tlen. W ostrej HF lewosimendan poprawia parametry hemodynamiczne. W dostępnych publikacjach wykazano, że pozytywnie wpływa na funkcję rozkurczową lewej komory (LV). Celem niniejszego badania była ocena wpływu lewosimendanu na zmiany długiej osi LV, która jest wczesnym markerem dysfunkcji rozkurczowej.*

Metody: *Do badania włączono 41 pacjentów w średnim wieku 62 ± 12 lat przyjętych do kliniki autorów niniejszej pracy z powodu ostrej HF w klasie IV według NYHA z istotną dysfunkcją LV. Dwudziestu sześciu pacjentom podano lewosimendan w dawce $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ w ciągu 24 godzin bez dawki nasycającej (grupa L), zaś 15 chorych poddano standardowej terapii (grupa C).*

Wyniki: *Grupy nie różniły się między sobą pod względem podstawowych danych demograficznych, klinicznych i wyników badań biochemicznych. Po tygodniu od leczenia lewosimendanem obserwowano istotną poprawę wydolności w klasie NYHA oraz obniżenie stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (pro-BNP). W badaniu echokardiograficznym obserwowano poprawę funkcji skurczowej ($p < 0,05$) i frakcji wyrzutowej LV ($p < 0,05$) przy redukcji wskaźnika E/E' ($p < 0,05$) w grupie L. Grupę L podzielono na podgrupę z aktywnym niedokrwieniem i bez niedokrwienia oraz wykazano istotną poprawę funkcji skurczowej w pierwszej podgrupie. Nie wykazano różnic między podgrupami w odniesieniu do funkcji rozkurczowej LV.*

Wnioski: *Stosowanie lewosimendanu bez dawki nasycającej poprawia funkcję LV i klasę NYHA u pacjentów z ostrą HF. Wydaje się, że przedłużony wpływ na parametry hemodynamiczne jest związany z działaniem aktywnych metabolitów leku. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 2: 71–77)*

Słowa kluczowe: lewosimendan, niewydolność serca

Adres do korespondencji: Stefano Lunghetti, MD, Department of Cardiology, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Viale Bracci no. 2, 53100 Siena, Italy, e-mail: stefano.lunghetti@libero.it

Tłumaczenie: lek. Anna Witkowska

Wstęp

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) stanowi coraz bardziej istotny problem społeczny związany z niekorzystnym rokowaniem i częstymi hospitalizacjami [1, 2]. Terapia zdekompensowanej przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*) wymaga dożylnego podawania leków inotropowo dodatnich [3–5]. Lewosimendan (L) jest lekiem uwrażliwiającym komórki na działanie jonów wapnia, przez co wykazuje takie działanie. Powoduje uwrażliwienie kanałów wapniowych miocytów związane z podwyższeniem wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} [6, 7]. Wapń wewnątrz komórki wiąże się z troponiną C, stabilizując połączenie aktywny z miozyna, co zwiększa kurczliwość miocytów podczas skurczu [8]. Ponadto L otwiera ATP-zależne kanały potasowe w cytosolu i błonie mitochondrialnej, podnosi stężenie jonów potasu (K^+) w cytosolu mitochondriów, co dodatkowo może opóźnić apoptozę miocytów u pacjentów z HF [9, 10].

Komponent podłużny funkcji lewej komory (LV, *left ventricle*) odzwierciedlający zaburzenia kurczliwości warstwy podsierdziowej ma udokumentowaną wartość jako wczesny marker uszkodzenia LV, lepszy niż frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*). Dostępnych jest niewiele prac opisujących wpływ lewosimendanu na parametry funkcji skurczowej i rozkurczowej LV oceniane w badaniu echokardiograficznym (ECHO) u pacjentów z ciężką HF. Parissis i wsp. [11] opisali poprawę czynności rozkurczowej LV w badaniu ECHO na podstawie oceny między innymi wskaźników E/A oraz E/E' przez zastawkę mitralną po terapii L. Dodatkowo obserwowali wydłużenie czasu deceleracji LV i relaksacji izowolumetrycznej [12].

W wytycznych leczenia HF zaleca się stosowanie lewosimendanu z dawką nasycającą, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) przekracza 100 mm Hg [3]. Farmakokinetyka L ma charakter liniowy, a stężenie leku w surowicy krwi wzrasta proporcjonalnie do pojedynczej dawki podanej dożylnie [13, 14]. Z badań klinicznych wiadomo, że maksymalny efekt hemodynamiczny L występuje między 24. a 48. godziną po zakończeniu podawania leku [15, 16]. Przedłużone działanie L jest spowodowane powstawaniem aktywnych metabolitów, dlatego u pacjentów z HF mogą występować nagłe spadki ciśnienia nawet po zaprzestaniu podawania leku. Brakuje dostępnych danych na temat wpływu dożylnego podawania L bez dawki nasycającej u pacjentów z ostrą HF. Celem niniejszego badania była ocena działania L stosowanego bez dawki nasycającej w grupie pacjentów z prze-

wlekłą HF, których przyjęto do ośrodka autorów pracy z powodu dekompensacji HF, w porównaniu ze standardową terapią oraz jego wpływ na stan kliniczny chorych, badania biochemiczne i parametry echokardiograficzne skurczowej i rozkurczowej funkcji serca.

Metody

Populacja badana

Do badania włączono 41 pacjentów w średnim wieku 62 ± 12 lat z ostrą HF w klasie IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) lub ciężką dysfunkcją LV (EF < 30%). Wszyscy włączeni pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia obejmowały ciężkie zwężenie drogi odpływu LV, SBP < 80 mm Hg, czynność serca > 130/min, ostry zawał serca (do 8 tygodni) lub aktywne niedokrwienie, stężenie kreatyniny > 2,5 mg/dl bądź dializoterapię, niewydolność wątroby, ostre lub przewlekłe choroby infekcyjne lub zapalne. Żaden z pacjentów nie otrzymywał digoksyny lub innych dożylnych leków inotropowo dodatnich poza standardową terapią HF przedstawioną w tabeli 1. Dwudziestu sześciu pacjentów leczono 24-godzinnym wlewem lewosimendanu w dawce 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ bez dożylnego nasycającej. Piętnastu pacjentów z grupy kontrolnej (grupa C) poddano standardowej terapii. Decyzję o włączeniu L bez dawki nasycającej podejmowano na podstawie oceny klinicznej pacjenta.

Kardiomiopatia pozawałowa występowała u 16 pacjentów w grupie L i 10 w grupie C, a kardiomiopatię idiopatyczną stwierdzono u 10 pacjentów w grupie L i 5 w grupie C.

Ocena echokardiograficzna

U każdego pacjenta wykonywano rutynowe badanie ECHO z oceną ruchu pierścienia mitralnego techniką doplera tkankowego (TDI) i w prezentacji jednowymiarowej (M-mode) z wykorzystaniem aparatu SONOS 5500 (Hewlett Packard, Andover, MA, Stany Zjednoczone) z głowicą 2,5 MHz i przetwornikiem TDI. Badanie wykonywał doświadczony echokardiografista, zaślepiony co do wszystkich danych pacjenta. Pomiary zapisywano podczas ułożenia pacjenta na lewym boku przy płytkim oddechu lub na wydechu.

Protokół obejmował badanie wstępne oraz tydzień po leczeniu. Funkcję LV oceniano na podstawie EF mierzonej z wykorzystaniem zmodyfikowanej metody Simpsona [17], prędkości ruchu miokardium w TDI [18] i wychylenia płaszczyzny pierś-

Tabela 1. Dane demograficzne grup lewosimendanu (L) i terapii standardowej (C)

	Lewosimendan (n = 26)	Terapia standardowa (n = 15)
Wiek (lata)	64 ± 7	68 ± 9
Płeć (mężczyźni)	15 (58%)	9 (60%)
BMI [kg/m ²]	26 ± 1,1	28 ± 1,8
Niedokrwienie — obecne/brak (n pacjentów)	16/10	10/5
NYHA	IV	IV
pro-BNP [pg/ml]	8,174 ± 9,226	5,713 ± 3,124
Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	98 ± 6	102 ± 4
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	64 ± 6	70 ± 12
Częstość rytmu serca (uderzenia/min)	70 ± 11	80 ± 8
Leki		
Diuretyki (furosemid)	26 (100%)	15 (100%)
Inhibitory konwertazy angiotensyny II	23 (88%)	14 (93%)
Antagoniści receptora angiotensyny II	5 (19%)	3 (20%)
Beta-adrenolityki	20 (77%)	9 (60%)
Spirololakton	12 (46%)	8 (53%)
Kwas acetylosalicylowy	21 (81%)	11 (73%)
Amiodaron	10 (38%)	6 (40%)
Antykoagulanty	6 (23%)	4 (27%)
Statyny	20 (77%)	12 (80%)

Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe lub odsetek; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; pro-BNP (*pro-B-type natriuretic peptide*) — propeptyd natriuretyczny typu B

cienia zastawki mitralnej w skurczu (MAPSE, *mitral annular plane systolic excursion*) w badaniu jednowymiarowym [19], uśredniając zmiany amplitudy zarejestrowane w czterech położeniach pierścienia mitralnego. Wchylenie płaszczyzny pierścienia zastawki trójdziałnej w skurczu (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*) mierzone w projekcji koniuszkowej czterokomorowej z wykorzystaniem dwuwymiarowo naprowadzanego obrazowania M-mode. Funkcję rozkurczową LV oceniano na podstawie prędkości maksymalnej wczesnorozkurczowej (E) i późnorozkurczowej (A) fazy napływu mitralnego w doplerze pulsacyjnym, wskaźnika E/A, czasu deceleracji fali E oraz wczesnorozkurczowej (E') i późnorozkurczowej (A') prędkości maksymalnej przedsiódkowej fazy ruchu pierścienia mitralnego w doplerze tkankowym [19]. Wyliczono także stosunek E/E' i zastosowano jako wskaźnik ciśnienia napełniania LV [20, 21].

Badania biochemiczne

Przy włączeniu i tydzień po leczeniu u wszystkich pacjentów pobierano krew do badań laboratoryjnych z oznaczeniem między innymi stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (pro-BNP, *pro-B type natriuretic peptide*).

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną danych przeprowadzono z wykorzystaniem programu STAT-VIEW 5.0. Dane

ilościowe przedstawiono jako wartości średnie z odchyleniem standardowym, dane jakościowe — procentowo. Do analizy danych nieparametrycznych między grupami stosowano test χ^2 lub test Fishera; do analizy danych ciągłych — test *t*-Studenta lub test U Manna-Whitneya. Do porównania zmiennych przed leczeniem i po nim użyto testu Wilcozona lub testu *t* dla par obserwacji. Analizę korelacji wykonano z użyciem testu Pearsona. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

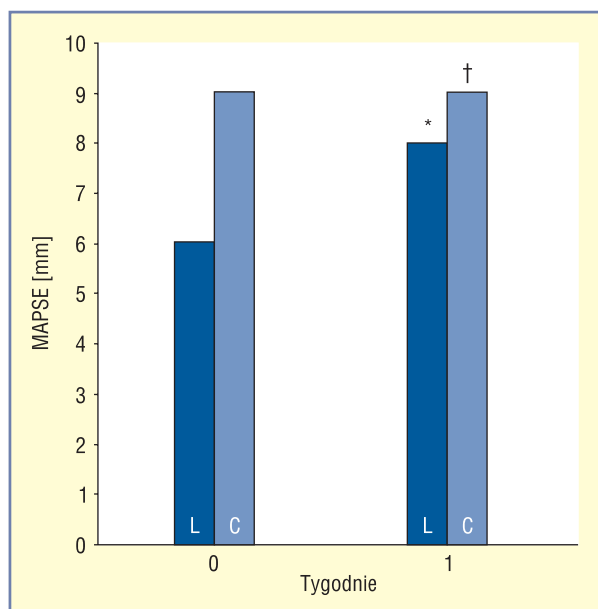
Wyniki

Grupy nie różniły się między sobą pod względem podstawowych danych demograficznych, klinicznych oraz badań laboratoryjnych (tab. 1). W trakcie podawania lewosimendanu nie obserwowano epizodów ciężkiej hipotonii w porównaniu z grupą kontrolną. Podstawowe parametry hemodynamiczne nie różniły się między grupami, poza MAPS, który był wyższy w grupie C (9 ± 3 mm *v.* 6 ± 1 mm; $p < 0,03$), jak przedstawiono w tabeli 2. Po tygodniu w obu grupach obserwowano istotną poprawę wydolności w klasie NYHA (grupa L IV *v.* III; $p = 0,01$). W grupie L obserwowano istotny spadek stężenia pro-BNP ($8,174 \pm 9,226$ pg/ml *v.* $4,335 \pm 7,947$ pg/ml; $p = 0,02$) w porównaniu z grupą C ($5,713 \pm 3,124$ pg/ml *v.* $3,191 \pm 1,936$ pg/ml; $p = \text{NS}$). W ocenie echokardiograficznej w grupie L występowały istotne zwiększenie MAPSE (6 ± 1 mm *v.*

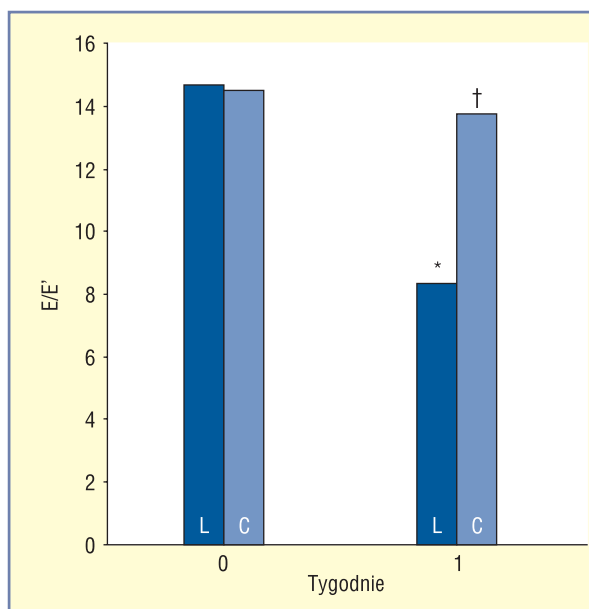
Tabela 2. Parametry echokardiograficzne przed leczeniem i po nim w grupie lewosimendanu (L) i grupie kontrolnej (C)

	Lewosimendan (n = 26)		Terapia standardowa (n = 15)	
	Wyjściowe	Po tygodniu	Wyjściowe	Po tygodniu
LVEDD [mm]	71 ± 9	70 ± 9†	69 ± 11	69 ± 8†
LVESD [mm]	60 ± 10	59 ± 11†	58 ± 11	51 ± 8†
LVEF (%)	24 ± 5	27 ± 4*	25 ± 4	29 ± 6†
E/A	1,6 ± 0,5	1,1 ± 0,8†	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,6†
E/E'	14,6 ± 4,3	8,3 ± 3,6*	14,5 ± 0,6	13,7 ± 0,8†
IVRT	74 ± 24	88 ± 40†	51 ± 42	56 ± 12†
DT	133 ± 54	154 ± 44†	140 ± 18	139 ± 32†
MAPSE [mm]	6 ± 1	8 ± 2*	9 ± 3	9 ± 2†
TAPSE [mm]	14 ± 5	16 ± 4†	14 ± 6	15 ± 6†
SBP [mm Hg]	111 ± 6	107 ± 10†	105 ± 10	110 ± 10†
DBP [mm Hg]	64 ± 6	60 ± 6†	70 ± 12	68 ± 10†
Częstość akcji serca	74 ± 12	71 ± 8†	80 ± 8	73 ± 9†
NYHA	IV	III	IV	III
Pro-BNP [pg/ml]	8,174 ± 9,226	4,335 ± 7,947*	5,713 ± 3,124	3,191 ± 1,936 †

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± odchylenie standardowe; LVDD (*left ventricular end-diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar lewej komory; LVESD (*left ventricular end-systolic diameter*) — końcowoskurczowy wymiar lewej komory; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; IVRT (*isovolumetric relaxation time*) — czas relaksacji izowolumetrycznej; DT (*deceleration time*) — czas deceleracji; MAPSE (*mitral annular plane systolic excursion*) — wychylenie płaszczyzny pierścienia zastawki mitralnej w skurczu; TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) — wychylenie płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej w skurczu; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; *p < 0,05; †p = NS



Rycina 1. Zmiany MAPSE w grupie lewosimendanu (L) i grupie kontrolnej (C) po tygodniu od leczenia; *p < 0,05; †p = NS



Rycina 2. Zmiany wskaźnika E/E' w grupie lewosimendanu (L) i grupie kontrolnej (C) po tygodniu od leczenia; *p = 0,02; †p = NS

9 ± 2 mm; p = 0,01; ryc. 1), frakcji wyrzutowej LV (24,6 ± 4,8% v. 27,6 ± 4,6%; p = 0,02) oraz redukcja wskaźnika E/E' (14,66 ± 4,31 v. 8,34 ± 3,6; p = 0,02; ryc. 2); TAPSE nie uległ istotnej poprawie

(14 ± 6 mm v. 16 ± 0,4 mm; p = NS). W grupie C po tygodniu frakcja wyrzutowa lewej komory (25,6 ± ± 4,4% v. 29 ± 6,4%; p = NS), MAPSE (9 ± 3 mm v. 9 ± 2 mm; p = NS), TAPSE (15 ± 6 mm v. 15 ±

± 6 mm; $p = \text{NS}$) i wskaźnik E/E' ($14,5 \pm 0,6$ v. $13,7 \pm 0,8$; $p = \text{NS}$) poprawiły się, ale nieistotnie statystycznie.

Grupę L dodatkowo podzielono na podgrupy z niedokrwinną i idiopatyczną kardiomiopatią, uzyskując istotną statystycznie poprawę MAPSE w podgrupie pierwszej (6 ± 1 mm v. 8 ± 3 mm; $p = 0,02$) w stosunku do podgrupy drugiej (8 ± 2 mm v. 9 ± 3 mm; $p = \text{NS}$). Nie obserwowano różnic między podgrupami w funkcji rozkurczowej lub ciśnieniu napełniania LV.

Dyskusja

W niniejszym badaniu oceniano skuteczność lewosimendanu podawanego bez dawki nasycającej, niezależnie od wartości wyjściowego ciśnienia krwi, w porównaniu ze standardową terapią u pacjentów z ostrą dekomensacją HF. Analizowano zmiany w parametrach klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych. Jest udowodnione, że lewosimendan podawany z dawką nasycającą redukuje objawy [22] i poprawia przeżycie [23] u pacjentów z ostrą i przewlekłą HF. Niniejsze badanie pokazuje, że ciągły wlew dożylny L poprawia stan kliniczny pacjenta wyrażany w klasie NYHA, stężenie pro-BNP i parametry echokardiograficzne funkcji LV po 7 dniach od leczenia. W przeciwieństwie do poprzednich badań, efekty te osiągnięto bez epizodów hipotensji [24].

Dostępne piśmiennictwo wskazuje na prognozytyczną wartość stężeń BNP i pro-BNP przy hospitalizacji pacjentów z HF [25–27]. Spadek stężenia BNP w trakcie hospitalizacji natomiast koreluje ze zmniejszoną śmiertelnością i ponowną hospitalizacją po 30 dniach [28]. Wzrost stężenia pro-BNP jest spowodowany zwiększeniem napięcia ścian mięśnia sercowego i bezpośrednio koreluje z ciśnieniem napełniania LV [29, 30]. W niniejszym badaniu wykazano istotny spadek osoczowego stężenia pro-BNP 7 dni po leczeniu L w porównaniu ze standardową terapią, podkreślając korzystny wpływ lewosimendanu w ostrej HF. Obniżenie stężenia propeptydu wiąże się z poprawą parametrów echokardiograficznych, takich jak EF, MAPSE i wskaźnik E/E'.

W niewielu badaniach analizowano wpływ L na funkcję LV w badaniu ECHO, zwłaszcza w ujęciu zmian osi długiej. Skurcz LV jest złożonym zjawiskiem następującym dzięki interakcji różnie zaaranżowanych warstw miokardium, prowadzącej do skracania osi podłużnej i poprzecznej serca, zgrubienia i skręcania [31]. Ze względu na znaczną wrażliwość podłużnych włókien podwsięrdziowych na różne mechanizmy urazu, ocena podłużnego kom-

ponentu skracania LV stanowi istotny parametr oceny wczesnych zaburzeń kurczliwości [32]. Używając oceny w TDI i M-mode, można dokładnie ocenić zmienność skurczowo-rozkurczową osi podłużnej LV. W niniejszym badaniu tydzień po leczeniu lewosimendanem uzyskano poprawę EF i MAPS oraz redukcję wskaźnika E/E'. Jest to spowodowane wpływem L na ciśnienie napełniania lewej komory: pojemność minutowa wzrasta, podczas gdy ciśnienie zaklinowania spada wraz z obniżeniem obciążenia następczego i wstępnego [33]. W analizie podgrup grupy L wykazano większy wzrost wskaźnika MAPS u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną niż idiopatyczną, ale bez różnic w parametrach funkcji rozkurczowej i ciśnieniu napełniania LV.

Niedokrwiony mięsień sercowy zawiera różne typy komórek: zdrowe, ogłuszone i zahibernowane. Komórki zahibernowane nie posiadają białek wiążących wapń, przez co proces uwalniania wapnia przebiega u nich odmiennie [34]. W zdrowych komórkach lewosimendan zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia, przez co poprawia ich kurczliwość bez zwiększania zapotrzebowania na tlen. W poprzednich badaniach wykazano, że L może także ograniczać zakres apoptozy przez aktywację mitochondrialnych kanałów potasowych zależnych od ATP [35], co może wyjaśniać jego kardioprotekcyjne działanie. Przedstawione fakty mogą stanowić uzasadnienie otrzymanych wyników w odniesieniu do podgrup z niedokrwinną i idiopatyczną kardiomiopatią.

Ograniczenia badania

Otrzymane wyniki wskazują, że lewosimendan podawany bez dawki nasycającej może wywierać korzystny efekt w HF w ujęciu bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Ograniczeniem niniejszej próby jest niewielka grupa badana, zwłaszcza w odniesieniu do analizowanych podgrup. Niemniej wyniki niniejszego badania wykazują, że L może być bezpiecznie podawany pacjentom z ciężką HF. Jednak wymagane są dalsze badania obejmujące większą liczbę pacjentów w celu potwierdzenia przedstawionych wyników.

Wnioski

Wytyczne leczenie HF zalecają stosowanie L z dawką wysycającą u pacjentów z SBP > 100 mm Hg. W omawianym badaniu wykazano, że ciągły wlew dożylny L z pominięciem dawki wysycającej może poprawić klasę NYHA, EF i funkcję skurczową w porównaniu ze standardową terapią przy mniejszej

liczbie epizodów niedociśnienia. W szczególności istotnej poprawie ulega komponent podłużny funkcji LV i spada ciśnienie napełniania LV. Poprawa kurczliwości w wymiarze podłużnym była bardziej widoczna u pacjentów z niedokrwinną kardiomiopatią niż idiopatyczną. Obserwowane utrzymywanie się wspomnianych efektów hemodynamicznych jest najprawdopodobniej związane z powstawaniem aktywnych metabolitów levosimendanu.

Oświadczenie

Autorzy oświadczają, że nie ma konfliktu interesów w związku z niniejszą pracą.

Piśmiennictwo

1. McMurray J.J.V., Stewart S. The burden of heart failure. *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl. D): D50–D58.
2. Bundkirchen A., Schwinger R.H.G. Epidemiology and economic burden of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2004; 6 (supl. D): D57–D60.
3. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
4. Innes C.A., Wagstaff A.J. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003; 63: 2651–2671.
5. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. i wsp. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883–1891.
6. Givertz M.M., Andreou C., Conrad C.H. Direct myocardial effects of levosimendan, a novel calcium sensitizer, in humans with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1998; 98 (supl. 17): 1–579.
7. Hasenfuss G., Pieske B., Castell M., Kretschmann B., Maier L.S., Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141–2147.
8. Haikala H., Kaivola J., Nissinen E., Wall P., Levijoki J., Lindén I.B. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1995; 27: 1859–1866.
9. Kopustinskiene D.M., Pollesello P., Saris N.E. Levosimendan is a mitochondrial KATP channel opener. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 428: 311–314.
10. Yildiz O. Vasodilating mechanisms of levosimendan: Involvement of K⁺ channels. *J. Pharmacol. Sci.* 2007; 104: 1–5.
11. Parissis J.T., Panou F., Farmakis D. i wsp. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 423–426.
12. Hasenfuss G., Pieske B., Castell M., Kretschmann B., Maier L.S., Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141–2147.
13. Lilleberg J., Sundberg S., Häyhä M., Akkila J., Nieminen M.S. Haemodynamic dose-efficacy of levosimendan in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 47: 267–274.
14. Lilleberg J., Sundberg S., Nieminen M.S. Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26 (supl. 1): S63–S69.
15. Kivikko M., Antila S., Eha J., Lehtonen L., Pentikäinen P.J. 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: 43–51.
16. Kivikko M., Antila S., Eha J., Lehtonen L., Pentikäinen P.J. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 40: 465–471.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. i wsp. Recommendations for Chamber Quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18: 1440–1463.
18. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. i wsp. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 107–133.
19. Nikitin N.P., Witte K.K., Thackray S.D., de Silva R., Clark A.L., Cleland J.G. Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color Doppler tissue imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16: 906–921.
20. Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P. i wsp. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788–1794.
21. Kazik A., Wilczek K., Poloński L. Management of diastolic heart failure. *Cardiol. J.* 2010; 17: 558–565.
22. Follath F., Cleland J.G., Just H. i wsp. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe lowoutput heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202.
23. Moiseyev V.S., Poder P., Andrejevs N. i wsp. 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: 1422–1432.
24. Parle N.M., Thomas M.D., Dembo L., Best M., Driscoll G.O. Repeated infusions of levosimendan: well tolerated and improves functional capacity in decompensated heart failure. A single-centre experience. *Heart Lung Circ.* 2008; 17: 206–210.
25. Yu C.M., Sanderson J.E. Plasma brain natriuretic peptide: An independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 1999; 1: 59–65.
26. Burger M.R., Burger A.J. BNP in decompensated heart failure: Diagnostic, prognostic and therapeutic potential. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2001; 2: 929–935.
27. Di Somma S., Magrini L., Tabacco F. i wsp. Brain natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide show a different profile in response to acute decompensated heart failure treatment. *Congest. Heart Fail.* 2008; 14: 245–250.

28. Berger R., Moertl D., Peter S. i wsp. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure: a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 645–653.
29. Parekh N., Maisel A.S. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009; 24: 155–160.
30. Lubien E., DeMaria A., Krishnaswamy P. i wsp. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595–601.
31. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H., Iuchi A., Nagase N., Oki T. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: A study with two-dimensional strain imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21: 1138–1144.
32. Marwick T.H. Clinical applications of tissue Doppler imaging: a promise fulfilled. *Heart* 2003; 89: 1377–1378.
33. Antoniadis C., Tousoulis D., Koumallos N., Marinou K., Stefanadis C. Levosimendan: Beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol. Ther.* 2007; 114: 184–197.
34. Wang S.Q., Lakatta E.G., Cheng H., Zhou Z.Q. Adaptive mechanisms of intracellular calcium homeostasis in mammalian hibernators. *J. Exp. Biol.* 2002; 205: 2957–2962.
35. Yokoshiki H., Katsube Y., Sunagawa M., Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K1 channel in rat ventricular cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 283: 375–383.