

Pozycja lewozymendanu w terapii pacjentów z ostrymi stanami kardiologicznymi

Opinia Ekspertów Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Autorzy: Agnieszka Tycińska^{1*}, Marek Gierlotka², Jarosław Bugajski², Marek Deja³, Rafał Depukat⁴, Marcin Gruchała⁵, Grzegorz Grzešek⁶, Jarosław D. Kasprzak⁷, Jacek Kubica⁸, Ewa Kucewicz-Czech⁹, Przemysław Leszek¹⁰, Joanna Płonka², Bożena Sobkowicz¹, Ewa Straburzyńska-Migaj¹¹, Katarzyna Wilk¹, Barbara Zawiślak¹², Robert Zymlński^{13,14}, Janina Stępińska¹⁵

¹ Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Klinika i Oddział Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu; Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

³ Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴ Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁵ I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁶ Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

⁷ I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁸ Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

⁹ Klinika Kardiologii i Intensywnej Terapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁰ Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

¹¹ I Klinika i Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹² Oddział Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

¹³ Klinika Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁴ Centrum Chorób Serca, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

¹⁵ Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

* Autor korespondujący

SŁOWA KLUCZOWE

lewozymendan,
inodylator, leki
inotropowe, ostra
niewydolność serca,
przewlekła
zaawansowana
skurczowa
niewydolność serca

STRESZCZENIE

Lewozymendan jest nowym inodylatorem, którego działanie polega na trzech głównych mechanizmach: zwiększeniu wrażliwości kardiomiocytów na wapń, rozszerzeniu naczyń krwionośnych w wyniku otwarcia kanałów potasowych oraz działaniu kardioprotekcyjnym. Lewozymendan znalazł zastosowanie głównie w leczeniu ostrej, zdekompensovanej niewydolności serca (wskazanie IIb według wytycznych ESC). Jednakże wyniki wielu badań klinicznych wskazują na zasadność stosowania powtarzalnych wlewozymendanu u chorych ze stabilną niewydolnością serca jako terapię pomostową do przeszczepu serca, również u pacjentów z towarzyszącą prawokomorową niewydolnością serca oraz nadciśnieniem płucnym.

Ze względu na złożony mechanizm działania, w tym efekt kardioprotekcyjny i przeciwwagregacyjny, zastosowanie lewozymendanu może być szczególnie korzystne u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, zapobiegając występowaniu ostrej niewydolności serca. Szereg danych wskazuje, że lewozymendan zastosowany przed zabiegiem kardiologicznym może poprawiać wyniki leczenia pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją lewej komory. Wielokierunkowy mechanizm działania ma również wpływ na inne narządy i układy. Wykazano między innymi pozytywny wpływ lewozymendanu w leczeniu zespołu sercowo-nerkowego oraz sercowo-wątrobowego.

Lewozymendan charakteryzuje się bezpiecznym i przewidywalnym profilem działania, nie wytwarza tolerancji oraz nie wykazuje działań niepożądanych wpływających na przeżywalność czy rokowanie pacjentów. Jednakże wobec niejednoznacznych wyników dotychczasowych badań istnieje potrzeba przeprowadzenia właściwie zaprojektowanego, wielośrodowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania, obejmującego adekwatnie liczną grupę ambulatoryjnych chorych z przewlekłą, zaawansowaną skurczową niewydolnością serca.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Agnieszka
Tycińska, Klinika Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku,
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A,
15-276 Białystok,
tel.: 857 486 656, e-mail:
agnieszka.tycinska@gmail.com
© Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne, Warszawa 2020

SKRÓTY I AKRONIMY

ACS (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy
ADHF (*acute decompensated heart failure*) – ostra zdekompensowana niewydolność serca
AHF (*acute heart failure*) – ostra niewydolność serca
AVA (*aortic valve area*) – pole powierzchni zastawki aortalnej
CABG (*coronary artery bypass grafting*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe
CI (*cardiac index*) – wskaźnik sercowy
Ea – efektywna elastancja tętnicza
ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) – pozaustrojowa oksygenacja membranowa
Ees – elastancja końcowoskurczowa
EF (*ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa
eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego
ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
HF (*heart failure*) – niewydolność serca
HFA – Heart Failure Association of the European Society of Cardiology
HR (*heart rate*) – częstość akcji serca
IABP (*intra-aortic balloon pump*) – kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
KCCQ – The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LA (*left atrium*) – lewy przedsionek
LV (*left ventricle*) – lewa komora
LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory
MACE (*major adverse cardiac events*) – duże niepożądane zdarzenia sercowe
mPAP (*mean pulmonary artery pressure*) – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
NYHA (skala) – klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association

PAH (*pulmonary artery hypertension*) – tętnicze nadciśnienie płucne
PAWP (*pulmonary arterial wedge pressure*) – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
PCI (*percutaneous coronary interventions*) – przeszskórne interwencje wieńcowe
PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) – ciśnienie zaklinowania kapilarów płucnych
PH (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne
PH-LHD (*pulmonary hypertension in left heart disease*) – nadciśnienie płucne związane z chorobą lewego serca
PVR (*peripheral vascular resistance*) – obwodowy opór naczyniowy
RHC (*right heart catheterization*) – cewnikowanie prawego serca
RV (*right ventricle*) – prawa komora
SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze
SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej
SVI (*stroke volume index*) – wskaźnik objętości wyrzutowej
SVT (*supraventricular tachycardia*) – częstoskurcz nadkomorowy
SVR (*systemic vascular resistance*) – systemowy opór naczyniowy
Tau – stała czasowa dla relaksacji izowolumetrycznej
TIA (*transient ischemic attack*) – przemijający atak niedokrwienny
VA-ECMO (*veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation*) – żylno-tętnicze ciągłe pozaustrojowe utlenowanie krwi
WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

Farmakodynamika i farmakokinetyka lewozymendanu

W klasyfikacji leków inotropowo dodatnich dzieli się je w zależności od mechanizmu działania na receptorowy oraz z jego pominięciem. W obydwu sytuacjach wzrost kurczliwości jest wtórny do zwiększenia stężenia jonów wapnia w cytoplazmie. Niestety następstwem tego procesu są również działania niepożądane. Dlatego działanie inotropowo dodatnie poprzez mechanizm niezależny od zwiększania stężenia wapnia cytoplazmatycznego jest szczególnie istotne i cenne.

Farmakodynamika lewozymendanu

Lewozymendan wykazuje 3 podstawowe mechanizmy działania: (1) zwiększa wrażliwość kardiomiocytów na wapń, (2) otwiera ATP-zależne kanały potasowe w mięśniach gładkich (wywołując efekt wazodylatacyjny) oraz (3) w kardiomiocytach (efekt kardioprotekcyjny). Efekt terapeutyczny leku polega na „uwrażliwianiu” kardiomiocytów na wapń, nie zaś na zwiększeniu jego stężenia, co w konsekwencji zmniejsza wydatek energetyczny w przeliczeniu na efektywność skurczu. Wielokierunkowy, unikalny mechanizm działania leku przekłada się na szereg

cennych efektów klinicznych (TAB. 1). Farmakokinetyka lewozymendanu w dużej mierze odpowiada za ciekawe właściwości leku. W zakresie dawek terapeutycznych lewozymendan charakteryzuje się liniową farmakokinetyką, a droga podania jest dożylna. Lewozymendan wiąże się z białkami w ponad 98%, natomiast jego metabolity związane są jedynie w 39–42%.¹⁻³

Metabolizm lewozymendanu jest kilkuetapowy. Około 5% podanego leku ulega redukcji przez bakterie jelitowe jelita grubego do metabolitu aminofenolopirydazynonowego OR-1855. Drugi etap to zachodząca w wątrobie pod wpływem N-acetylotransferazy-2 acetylacja, w której wyniku OR-1855 jest przekształcany do aktywnego metabolitu OR-1896. Aktywność metabolizmu jest uwarunkowana genetycznie. Czas połowicznej eliminacji lewozymendanu wynosi 1–1,4 godziny, natomiast jego aktywnego metabolitu OR-1896 nawet 75–80 godzin. Takie parametry leku i wyraźna różnica między czasami eliminacji lewozymendanu i jego aktywnego metabolitu sprawiają, że kliniczny efekt działania pojawia się już po 10–20 minutach od rozpoczęcia wlewu i utrzymuje się przez 7–9 dni od zakończenia 24-godzinnej podawania leku.^{4,5} Stan sta-

TABELA 1. Mechanizm działania lewozymendanu

mechanizm molekularny		efekt
zwiększenie wrażliwości troponiny na wapń	kardiomiocyty	zwiększenie kurczliwości kardiomiocytów
otwarcie ATP-zależnych kanałów potasowych	kardiomiocyty	kardioprotekcja
	komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych	wazodylatacja zwiększenie perfuzji tkankowej

TABELA 2. Wpływ lewozymendanu na parametry hemodynamiczne

parametr hemodynamiczny	wpływ lewozymendanu	efekt hemodynamiczny
średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP)	spadek ^{27,28}	spadek ciśnienia napełniania lewej komory
ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP)	spadek ^{27,28}	
stała czasowa dla relaksacji izowolumetrycznej (Tau)	obniżenie	dodatni efekt inotropowy oraz lusitropowy ¹⁷
szczytowy przepływ przez zastawkę mitralną (dV/dt_{max})	zwiększenie	obniżenie średniego ciśnienia w lewym przedsionku (LA) oraz ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze (LV) ¹⁹
elastancja końcowoskurczowa (Ees)	wzrost	poprawa sprzężenia komorowo-tętniczego
efektywna elastancja tętnicza (Ea)	spadek	wzrost wskaźnika Ees/Ea ²⁰
indeks sercowy (CI)	wzrost	poprawa kurczliwości LV ²⁶⁻²⁸
wskaźnik objętości wyrzutowej (SVI)	wzrost	

Skróty: Ea – efektywna elastancja tętnicza, Ees – elastancja końcowoskurczowa, CI – indeks sercowy, LA – lewy przedsionek, LV – lewa komora, mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PCWP – ciśnienie zaklinowania kapilarów płucnych, SVI – wskaźnik objętości wyrzutowej, Tau – stała czasowa dla relaksacji izowolumetrycznej

cyjony pojawia się po 4 godzinach od początku wlewu.⁶ Jednoczesne leczenie beta-blokerem czy digoksyną nie ma wpływu na farmakokinetykę lewozymendanu.⁷

Wpływ lewozymendanu na parametry hemodynamiczne i echokardiograficzne w ostrej niewydolności serca

Lewozymendan wywiera dodatni efekt inotropowy i lusitropowy, a przez działanie wazodylacyjne powoduje zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego lewej komory (LV). Ponadto w badaniach na modelach zwierzęcych udowodniono poprawę funkcji diastolicznej LV przez skrócenie czasu relaksacji oraz zwiększenie napełniania LV.⁸

Lewozymendan obniża stałą czasową dla relaksacji izowolumetrycznej (Tau), zwiększa zaś szczytowy przepływ przez zastawkę mitralną (dV/dt_{max}) zarówno w spoczynku, jak i w trakcie wysiłku, co przekłada się na zapobieganie wzrostowi średniego ciśnienia w lewym przedsionku (LA) oraz ciśnienia końcoworozkurczowego LV.⁹

Ponadto lewozymendan poprawia sprzężenie komorowo-tętnicze, czyli stosunek elastancji końcowoskurczowej (Ees – krzywa stosunku końcowoskurczowego ciśnienia do objętości) oraz efektywnej elastancji tętniczej (Ea – stosunek ciśnienia tętniczego końcowoskurczowego do objętości wyrzutowej). Opisany związek między kurczliwością mięśnia sercowego i obciążeniem następczym jest miarą wydajności układu krążenia. Taki sam efekt hemodynamiczny obserwowano w przypadku eksperymentalnego modelu ostrej niewydolności prawokomorowej.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym lek powodował przesunięcie pętli krzywej ciśnienie–objętość w stronę lewą i do dołu, co wiązało się z istotną poprawą kurczliwości¹⁰ oraz znaczną poprawą parametrów echokardiograficznych (redukcja czasu relaksacji izowolumetrycznej oraz E/E', wzrost wartości E/A oraz E') już po 24 godzinach od infuzji leku.¹¹ Lewozymendan chroni również mięsień sercowy przed uszkodzeniem wywołanym niedokrwieniem lub uszkodzeniem poreperfuzyjnym. Na modelu zwierzęcym wykazano zwiększenie przepływu wieńcowego wynikające z nasilenia uwalniania tlenu azotu, zmniejszenie tendencji do skurczu przez redukcję stężenia noradrenaliny i serotoniny w izolowanych pomostach tętniczych pochodzących z tętnicy piersiowej wewnętrznej i tętnic promieniowych, a także działanie przeciwpłytkowe w badaniach *in vitro*.¹²

U pacjentów z istotnym zwężeniem zastawki aortalnej (AVA <1 cm²), z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <40% oraz wskaźnikiem sercowym (CI) <2,2 l/min/m² zastosowanie lewozymendanu w ostrej dekomensacji układu krążenia po 6, 12 i 24 godzinach powodowało wzrost CI do odpowiednio 2,00 ± 0,41 l/min/m² (p = 0,02), 2,17 ± 0,40 l/min/m² (p = 0,01) oraz 2,37 ± 0,49 l/min/m² (p = 0,01).¹³ Obserwowano również istotny spadek ciśnienia zaklinowania kapilarów płucnych (PCWP), średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz wzrost wskaźnika objętości wyrzutowej (SVI). Poprawa parametrów hemodynamicznych wiązała się ponadto ze znacznym spadkiem stężenia NT-proBNP po 24 godzinach od zakończenia wlewu lewozymendanu.¹³ Podsumowanie wpływu leku na parametry hemodynamiczne przedstawiono w **TABELI 2**.

Lewozymendan w ostrej niewydolności serca

Mimo wieloletnich doświadczeń wynikających z badań klinicznych zastosowanie lewozymendanu u pacjentów z ostrą niewydolnością serca (AHF) wciąż budzi kontrowersje. Dotychczas nie dysponujemy jednoznacznymi dowodami pozwalającymi na silną rekomendację stosowania tego leku w AHF.

W badaniach LIDO, RUSSLAN, REVIVE I, REVIVE II oraz SURVIVE oceniano wpływ lewozymendanu na śmiertelność, stopień nasilenia objawów niewydolności serca (HF), a także czas hospitalizacji.¹⁴⁻²⁰ Wyniki badań przedstawiono w rozszerzonej wersji polskiej tekstu w TABELACH 3 i 4 (dostępne online). Ponieważ nie są one jednoznaczne, w wytycznych leczenia HFA/ESC lek uzyskał rekomendację IIb C.²¹

Jednym z ciekawszych badań oceniających efekt działania lewozymendanu u chorych z AHF było badanie dotyczące opornego na leczenie wstrząsu kardiogenego, wymagającego zastosowania żylnego-tętniczego ciągłego pozaustrojowego utlenowania krwi (VA-ECMO).²² Wyniki tego retrospektywnego, jednoośrodkowego badania są intrygujące, zwłaszcza że obserwację prowadzono w 150-osobowej grupie krytycznie chorych pacjentów. Lewozymendan stosowano według odmiennego protokołu: infuzja 0,2 µg/kg/min przez 3,2 ± 2,8 dni, po implantacji VA-ECMO. U chorych leczonych lewozymendanem w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotną poprawę LVEF. Terapię pozaustrojową z sukcesem finalizowano częściej u chorych otrzymujących lewozymendan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, z istotną statystycznie 30-dniową poprawą przeżycia. Niestety po uwzględnieniu *propensity score-matching analysis* różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej.²²

W kolejnych latach przeprowadzono metaanalizy wyników badań obejmujące około 6000 pacjentów, które w dużym stopniu wykazały korzystny wpływ terapii lewozymendanem na rokowanie u chorych we wszystkich wskazaniach, w tym z HF, z redukcją śmiertelności nawet o 20%, w porównaniu nie tylko z placebo, ale także z innymi lekami działającymi inoaktywnie, w szczególności w porównaniu z dobutaminą.^{19,23-26} Podobnych rezultatów, przemawiających na korzyść lewozymendanu, dostarczyły wyniki badania ALARM-HF. Analiza uwzględniająca efekt leków inotropowych wykazała, że leczenie lewozymendanem wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności wewnątrzszpitalnej.²⁵

W kolejnej analizie, obejmującej ponad 3000 chorych z 22 badań porównujących wpływ lewozymendanu i dobutaminy na redukcję śmiertelności, wykazano, że zastosowanie lewozymendanu wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności (19,6% [269/1373] vs. 25,7% [328/1278]; HR 0,81; 95% CI: 0,70–0,92; p = 0,002). Co ważne, ten korzystny efekt był szczególnie wyraźny w przypadku równoczesnego stosowania beta-adrenolityków (co wynika z odmiennego mechanizmu działania leku).²⁶ Niemniej analiza Delaney i wsp.²³ obejmująca 3650 chorych z 19 badań nie wykazała istotnego zmniejszenia śmiertelności w porównaniu z placebo.

Różnice wyników badań klinicznych i metaanaliz w dużym stopniu są konsekwencją róż-

nicowania stosowanych protokołów leczniczych. Badania różnią się nie tylko czasem podania leku, długością wlewu, stosowaniem dawki nasycającej, ale też heterogenną grupą chorych, prezentacją kliniczną oraz etiologią choroby.

Lewozymendan u pacjentów z zaawansowaną, ciężką, przewlekłą niewydolnością serca

Badania LAICA,²⁷ LION-HEART²⁸ i LEVOREP²⁹ oceniały pacjentów z HF, którym podawano lewozymendan w sposób powtarzalny (przedstawiono je w rozszerzonej wersji polskiej tekstu w TAB. 4 dostępnej online). Wyniki tych badań, chociaż różnorodne, przyniosły szereg ciekawych i obiecujących informacji dotyczących takiego sposobu podawania leku. Wciąż jednak potrzebne są długofalowa, kilkuletnia obserwacja, większa grupa włączonych pacjentów, a także ujednolicony protokół podawania lewozymendanu uwzględniający jego farmakodynamikę, działania niepożądane oraz kompleksową ocenę kliniczną pacjentów, włącznie z dokładną oceną echokardiograficzną i hemodynamiczną, co oddałoby pełny obraz skuteczności i profilu działania leku. Taka ocena zaś jest możliwa tylko przy starannym doborze chorych (fenotypowanie) i stanowi bardzo obiecującą formę terapii w grupie chorych z ciężką, zaawansowaną HF.

Lewozymendan - opcja terapeutyczna dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

Ze względu na złożony mechanizm działania, w tym efekt kardioprotekcyjny i przeciwaagregacyjny, zastosowanie lewozymendanu może być szczególnie korzystne u pacjentów z ACS, zapobiegając występowaniu AHF spowodowanej zwiększoną sztywnością ściany serca, ogłuszeniem, mniejszą kurczliwością i mechanicznymi powikłaniami zawału.³⁰⁻³⁴ Niestety przeprowadzono jedynie nieliczne badania z zastosowaniem lewozymendanu w ostrym zawałe mięśnia sercowego bez HF – jako terapię zapobiegawczą. Co więcej, nie opublikowano żadnego takiego badania z klinicznym punktem końcowym.

De Luca i wsp.¹¹ opisali efekt działania lewozymendanu w porównaniu z placebo u 52 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego ściany przedniej. Po 24 godzinach od pierwotnej angioplastyki wieńcowej obserwowano lepszą funkcję rozkurczową LV u pacjentów leczonych lewozymendanem. Sonntag i wsp.¹⁰ oceniali funkcję skurczową LV u 24 pacjentów z ACS leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej. Po zastosowaniu lewozymendanu (n = 16) liczba segmentów hipokinetycznych zmniejszyła się z 8,9 ± 0,9 do 6,5 ± 1,1, natomiast w grupie placebo (n = 8) odnotowano wzrost liczby segmentów hipokinetycznych z 7,8 ± 1,0 do 8,5 ± 1,1 (p = 0,016). Warto podkreślić, że poprawę

funkcji skurczowej ogłuszonego mięśnia sercowego zaobserwowano u 8 z 16 (50%) pacjentów w grupie lewozymendanu, podczas gdy tylko u 1 z 8 (12,5%) pacjentów otrzymujących placebo.¹⁰

Stosowanie tradycyjnych leków inotropowych u pacjentów z ACS jest związane ze zwiększonym wewnątrzkomórkowym stężeniem wapnia i w konsekwencji powoduje zwiększone zapotrzebowanie na tlen, co prowadzi do zwiększenia śmiertelności w tej grupie pacjentów.^{24,35} Badania porównujące lewozymendan z innymi strategiami terapeutycznymi u pacjentów, u których rozwinęła się AHF w przebiegu ACS, nie mają wystarczającej mocy do udowodnienia wpływu na kliniczne punkty końcowe. W metaanalizie, której autorami są Shang i wsp.,³⁶ uwzględniono ogółem 1065 pacjentów z AHF, w tym ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu ACS – 680 leczonych lewozymendanem i 385 otrzymujących terapię alternatywną. Wykazano, że stosowanie lewozymendanu łączyło się ze zmniejszoną śmiertelnością całkowitą, zmniejszonym ryzykiem pogorszenia HF, a jednocześnie poprawą parametrów hemodynamicznych (spadek PCWP, spadek SVR, wzrost CI). Autorzy sugerowali, że lewozymendan powinien być zalecany do rutynowego stosowania u pacjentów z AHF w przebiegu ACS.³⁶

Pomimo ograniczonych danych dostępne dowody medyczne wspierają celowość stosowania lewozymendanu u pacjentów z AHF, w tym ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu ACS.

Lewozymendan w prawokomorowej niewydolności serca

Prawokomorowa HF jest bardzo często wtórna do dysfunkcji LV. Do rzadszych przyczyn izolowanej niewydolności prawej komory (RV) należą zawał RV czy arytmogenna dysplazja RV. Jak wynika z danych statystycznych, pojawienie się objawów prawokomorowej HF u osób hospitalizowanych z powodu AHF związane jest z dwukrotnie większym ryzykiem zgonu, pilnego przeszczepu serca lub koniecznością stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia.³⁷

Wydaje się, że lewozymendan może mieć zastosowanie w prawokomorowej HF ze względu na poprawę czynności skurczowej i rzutu RV, efekt rozkurczowy dotyczący tętnic i żył płucnych, kardioprotekcję i redukcję przerostu.³⁸ Ponadto lek poprawia parametry hemodynamiczne (wzrost pojemności minutowej serca i objętości wyrzutowej; obniża ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, średnie ciśnienie krwi, średnie ciśnienie w prawym przedsionku oraz całkowity opór obwodowy). Przez poprawę krążenia trzewnego wtórnie obserwuje się również poprawę funkcji nerek.³⁹

Brakuje badań klinicznych oceniających wpływ lewozymendanu na izolowaną prawokomorową HF. Dane, które wskazują na potencjalne korzyści z jego użycia, pochodzą z nie-

licznych opisów przypadków klinicznych.⁴⁰ Badania prospektywne wykazały poprawę funkcji skurczowej RV, redukcję obciążenia następczego oraz poprawę kliniczną.⁴¹⁻⁴³ Poelzl i wsp.⁴⁴ podawali lewozymendan 18 pacjentom z ostrą prawokomorową HF oraz LVEF $\leq 30\%$, CI $\leq 2,5$ l/min/m², ciśnieniem w prawym przedsionku ≥ 10 mm Hg i ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP) ≥ 15 mm Hg. Obserwowali poprawę kurczliwości RV bez wpływu na jej obciążenie następcze.⁴⁴ W badaniu przeprowadzonym na grupie 40 pacjentów z ostrą dekomensacją lewokomorową i umiarkowaną/ciężką prawokomorową dysfunkcją oceniano lewozymendan w porównaniu z dobutaminą. W obu grupach stwierdzono poprawę funkcji skurczowej RV i spadek ciśnienia płucnego, jednakże poprawę TAPSE, diurezy i obniżenie stężenia kreatyniny odnotowano jedynie w ramieniu z lewozymendanem.⁴⁵

Ze względu na korzystny wpływ na parametry krążenia płucnego (poprawa funkcji RV, jej czynności skurczowej, obniżenie ciśnienia płucnego i wreszcie poprawa kliniczna) lewozymendan powinien być rozważany jako cenny lek w terapii prawokomorowej niewydolności krążenia.

Lewozymendan w tętnicznym nadciśnieniu płucnym

WHO na podstawie etiologii wyróżniła pięć zasadniczych grup klinicznych nadciśnienia płucnego (PH). Wazodylatacja krążenia płucnego (PH) głównie przez otwarcie ATP-zależnych kanałów potasowych mięśni gładkich naczyń powoduje zmniejszenie oporu płucnego, natomiast jednoczesna poprawa funkcji skurczowej RV prowadzi do przywrócenia właściwej interakcji sercowo-naczyniowej między RV a krążeniem płucnym. W badaniach z randomizacją u chorych z lewokomorową HF w porównaniu z placebo potwierdzono korzystny hemodynamicznie efekt zastosowania lewozymendanu w zakresie krążenia płucnego i RV z redukcją PCWP, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP), obwodowego oporu naczyniowego (PVR) (p < 0,001), średniego ciśnienia w prawym przedsionku i z poprawą kurczliwości RV. Efekt wystąpił po 6 godzinach od rozpoczęcia podawania leku, przy czym nie obserwowano tolerancji w zakresie wymienionych parametrów w ciągu 48 godzin.^{42,46,47}

W badaniach przeprowadzonych na modelach eksperymentalnych również wykazano poprawę funkcji RV, redukcję PVR i obciążenia następczego RV przez wazodylatację łożyska płucnego z poprawą interakcji sercowo-naczyniowej.⁴⁸⁻⁵³ Co ciekawe, spadku PVR nie obserwowano u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem płucnym.⁵⁴ W badaniach na szczurach z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) uzyskanym pod wpływem monokrotaliny w podgrupie zwierząt otrzymujących lewozymendan za-

obserwowano hamujący wpływ leku na remodeling naczyń płucnych, w tym proliferację mięśni gładkich błony środkowej oraz redukcję przerostu mięśnia prawej komory.⁵⁵

W kontrolowanym badaniu z placebo u 28 pacjentów z PH o różnej etiologii, w tym: PAH (n = 8), PH związanym z chorobą lewego serca (PH-LHD) (n = 17), przewlekłym zakrzepowozatorowym nadciśnieniem płucnym (n = 3), randomizowanych 1:2 placebo vs. lewozymendan, badano odpowiedź na leczenie lewozymendanem w powtarzanych co 2 tygodnie infuzjach. W trakcie pierwszej infuzji podawano dawkę nasycającą 12 µg/kg/10 min, a następnie kontynuowano wlew przez 6 godzin, powtarzany co 2 tygodnie (łącznie 5 podań leku). Lewozymendan spowodował istotną redukcję oporu płucnego i mPAP, z efektem utrzymującym się w trakcie 2-miesięcznej obserwacji.⁵⁶ W prospektywnym badaniu *open-label*, do którego włączono 45 hospitalizowanych chorych z PH przedwłośniczkowym i towarzyszącą ostrą niewydolnością prawokomorową, u których stosowano dożylny wlew lewozymendanu 0,05–0,1 µg/kg/min do łącznej dawki 12,5 mg, uzyskano istotną poprawę parametrów funkcjonalnych (klasa WHO, zmniejszenie duszności w skali Borga) oraz celów drugorzędowych (spadek NT-proBNP, poprawa dystansu testu 6-minutowego chodu), a także regresję parametrów dysfunkcji RV w badaniu echokardiograficznym, przy dobrej tolerancji leku.⁵⁷

Uzasadnione może być zastosowanie leku w wybranych przypadkach PAH ze współistniejącą niewydolnością RV, szczególnie u chorych wymagających leków inotropowych, po analizie korzyści i ryzyka, przy czym należy zachować ostrożność u chorych z PAH i ujemną próbą rozkurczową.

Lewozymendan w kardiologii

Pacjenci poddawani zabiegom kardiologicznym mają podwyższone ryzyko powikłań pooperacyjnych związanych w dużej mierze z zespołem małego rzutu serca. Zabieg kardiologiczny związany jest z planowym okresem niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego, co skutkuje różnego stopnia uszkodzeniem nakładającym się na wyjściową chorobę serca. W łagodnej formie objawia się przede wszystkim ogłuszeniem mięśnia sercowego, które wymaga przejściowego stosowania leków inotropowo dodatnich. Najczęściej stosowaną obecnie metodą kardioprotekcji jest zatrzymanie kardioplegiczne, które – mimo że wydaje się wystarczające w większości sytuacji klinicznych – nie zapewnia jednak całkowitej ochrony.

Mechanizm działania lewozymendanu jest odmienny od innych znanych leków inotropowych, dlatego może być on interesującym dodatkowym narzędziem dla kardiologa. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych

na modelu zwierzęcym lewozymendan zwiększał inotropizm i lusitropizm serca, z jednoczesnym istotnym wzrostem przepływu wieńcowego i minimalnym wzrostem konsumpcji tlenu.⁵⁸ W efekcie stosunek zużycia tlenu VO_2 do dP/dt ulegał zmniejszeniu, w przeciwieństwie do efektu milrynonu, który również poprawiał przepływ wieńcowy, ale wzrost zużycia tlenu był w jego przypadku na tyle duży, że stosunek VO_2 do dP/dt istotnie wzrastał.⁵⁸

W modelu niedokrwienia i reperfuzji serca królika w preparacie Langendorffa hartowanie lewozymendanem zmniejszało strefę zawału serca w podobnym stopniu jak hartowanie niedokrwieniem.⁵⁹ Najlepszy efekt obserwowano, stosując *pretreatment* lewozymendanem. Działania ochronne były tutaj związane z aktywacją szlaku kinaz RISK.⁶⁰ Podobny efekt odnotowano w ludzkich kardiomiocytach w modelu izolowanego uszka przedsionka.⁶¹

Metaanalizy wskazują na zmniejszenie śmiertelności okołoperacyjnej u pacjentów otrzymujących lewozymendan z ilorazem szans (OR) na poziomie około 0,65.⁶²⁻⁶⁴ Niemniej badania przemawiające na korzyść stosowania leku są mniej liczne i pochodzą sprzed 2015 roku, podczas gdy większe badania z randomizacją z ostatnich lat – CHEETAH,⁶⁵ LEVO-CTS⁶⁶ i LICORN⁶⁷ – przyniosły wyniki negatywne. Przyczyną takiego stanu rzeczy może być, po pierwsze, stosowanie w starszych badaniach wysokich dawek lewozymendanu, najczęściej poprzedzonych bolusem, którego – aby uniknąć hipotensji – nie stosowano w badaniach późniejszych.⁶³ Po drugie, wydaje się, że spodziewane korzyści wykraczające poza działanie inotropowe, a związane z potencjalnym efektem kardioprotekcyjnym, wymagają jego zastosowania przed zabiegiem operacyjnym (min. 4 h przed zabiegiem).⁶⁸ Wreszcie po trzecie, wydaje się, że korzyści z zastosowania leku (zmniejszona śmiertelność) odnoszą pacjenci z obniżoną frakcją wyrzutową (EF).^{64,68}

Grupę 250 pacjentów z EF <25% (średnia 18%) randomizowano do przedoperacyjnego podania lewozymendanu lub placebo.⁶⁹ Lek podawano na 24 godziny przed operacją, stosując bolus 10 µg/kg przez 60 minut, a następnie wlew 0,1 µg/kg/min przez 23 godziny. Badanie to dało wynik jednoznacznie pozytywny nie tylko w aspekcie poprawy hemodynamiki, ale też zmniejszenia śmiertelności, zespołu małego rzutu, zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) czy częstości występowania migotania przedsionków.

Szereg danych wskazuje, że lewozymendan zastosowany przed zabiegiem kardiologicznym może poprawiać wyniki leczenia pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją LV. Aktualnie w praktyce klinicznej lek stosujemy u pacjentów z EF <25% oraz u tych, u których spodziewamy się trudności z założeniem kontrapulsacji we-

wnętrzaortalnej (IABP). Dla uzyskania efektu kardioprotekcyjnego lewozymendan powinien być podawany we wlewie na co najmniej 4 godziny przed zabiegiem.

Lewozymendan w kardiointensywologii

Zmora opieki pooperacyjnej jest okołooperacyjny zespół małego rzutu serca. Zatrzymaniem błędnego koła następstw zespołu małego rzutu jest prewencja niewydolności serca we wczesnym okresie pooperacyjnym. Być może taką możliwość daje terapia lewozymendanem. Niestety nie udowodniły tego duże wieloośrodkowe badania (CHEETAH, LICORN, LEVO-CTS).^{65,66,70} Zastosowania lewozymendanu w kardiologii zostały przedyskutowane przez ekspertów w dziedzinie kardiointensywologii z 8 europejskich krajów przy okazji spotkania w Berlinie (EACTA 2017).⁷¹ Konsylium Ekspertów wydało werdykt oceniający lewozymendan jako lek bezpieczny i skuteczny u pacjentów poddawanych operacjom serca, u których przewiduje się konieczność zastosowania katecholamin. Ogólnie uznanym wskazaniem do zastosowania leku jest wspomaganie mechaniczne VA-ECMO. Postuluje się wdrożenie takiej terapii dwukrotnie – w momencie rozpoczęcia wspomaganie pozaustrojowego oraz planując jego zakończenie.

Na podstawie obserwacji własnych można stwierdzić, że najważniejszą konsekwencją działania lewozymendanu w okresie okołooperacyjnym jest efekt protekcyjny wobec funkcji narządów przez usprawnienie perfuzji (inodilatacja), co zapobiega nie tylko ich dysfunkcji, ale też dodatkowo zespołowi małego rzutu serca, a w konsekwencji centralizacji krążenia. Jednakże warunkiem uzyskania tego efektu klinicznego jest normowolemia.

Praktyczne zasady terapii lewozymendanem u chorych poddawanych operacjom kardiologicznym są następujące:

1. Lek należy przygotować i podawać zgodnie z instrukcją producenta.

2. Infuzję leku trwającą 24 godziny należy zakończyć przed operacją. W czasie infuzji pacjent wymaga ciągłego monitorowania EKG i ciśnienia systemowego krwi (zalecany jest bezpośredni pomiar ciśnienia tętniczego krwi). Kontynuacja wlewu w czasie indukcji znieczulenia może spowodować hipotonię i konieczność włączenia amin katecholowych już przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego.

3. Dawkę leku należy dostosować do ciśnienia systemowego krwi, ale nie redukować poniżej 0,1 µg/kg/min; pacjent powinien być w normowolemii.

4. W okresie śród- i pooperacyjnym zalecane jest monitorowanie parametrów hemodynamicznych z wykorzystaniem cewnika Swana-Ganza, saturacji mieszanej krwi żyłnej i stężenia mleczanów. Terapię należy optymalizować zgodnie z profilem hemodynamicznym.

5. Lewozymendan nie jest lekiem ostatniego rzutu. Stosując go w sytuacji, kiedy wszystkie terapie zawiodły, jego podanie nie zwiększa szans na uzyskanie pozytywnego efektu hemodynamicznego.

6. Lewozymendan stwarza komfort operowanemu sercu narażonemu na czasowe niedokrwienie, niedotlenienie, niepełną protekcję w czasie jego planowego zatrzymania. Jeżeli po naprawie chirurgicznej nie ma szans na poprawę hemodynamiki serca, po 7 dniach działania leku się kończy, pacjent zaś rozwija zespół małego rzutu.

Stosowanie lewozymendanu a czynność nerek

Najczęstszym problemem nerkowym w AHF jest przednerkowy mechanizm niewydolności nerek, związany ze zmniejszeniem rzutu serca i przepływu krwi przez nerki. Lewozymendan jest przeciwwskazany u pacjentów z hipotonią (<90/<60 mm Hg), a dawkowanie uwzględnia monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi. Lek jest przeciwwskazany przy filtracji <30 ml/min. Nie jest usuwany przez dializę, a jego główny aktywny metabolit wymaga przedłużonych sesji z racji powolnej filtracji.

Wydaje się jednak, że lewozymendan ma działanie ochronne w poniedokrwinnym uszkodzeniu nerek: otwarcie mitochondrialnych ATP-K⁺ może powodować *preconditioning* niedokrwiczny, zmniejsza stres oksydacyjny, odczyn zapalny oraz apoptozę.⁷² Lewozymendan (podobnie jak peptydy natriuretyczne) rozkurcza tętniczki doprowadzające nefronu (spadek oporu naczyniowego nerek o 18%), co zwiększa nerkowy przepływ krwi (o 12%) oraz filtrację kłębuszkową (o 21%).⁷³ Poprawa filtracji nie wiąże się wszakże ze wzrostem zużycia leku przez nerki. Powyższe dane potwierdzono także w grupie pacjentów z HF i dysfunkcją nerek⁷⁴ m.in. w badaniach DAD-HF⁷⁵ i ROSE.⁷⁶ Obserwacja ta może się przekładać na zmniejszenie ryzyka rozwoju zespołu sercowo-nerkowego w porównaniu z dobutaminą.⁷⁷ Co ważne, lewozymendan poprawia funkcję RV i obniża ciśnienie w prawym przedsionku, co poprawia czynność nerek przez zmniejszenie przekrwienia biernego. Inny mechanizm działania może polegać na znoszeniu skurczu komórek mezangialnych stymulowanego angiotensyną II, np. w sepsie, co z kolei poprawia powierzchnię filtracji w nefronie.

Dane kliniczne na temat wpływu lewozymendanu na nerki są zróżnicowane. Większość badań wskazuje na poprawę czynności nerek u pacjentów z AHF, jak np. w badaniu LIDO,¹³ ale efektu tego nie obserwowano już w badaniu REVIVE.¹⁵ W grupie pacjentów z AHF po operacjach kardiologicznych korzystny wpływ leku dotyczy szczególnie tych chorych, u których obserwowano dysfunkcję nerek (m.in. badanie CHEETAH)⁶⁵. Najnowsza metaanaliza obejmująca

jąca 40 badań randomizowanych (łącznie ponad 4 tys. pacjentów) wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu (o 44%), a także ostrej niewydolności nerek i konieczności stosowania terapii nerko zastępczej, chociaż zawężenie analizy do 5 badań klinicznych o najwyższej jakości danych nie potwierdziło tych obserwacji.⁷⁸

W najbardziej interesującej kardiologów grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF i dysfunkcji nerek lewozymendan poprawiał znamiennie oszacowaną wielkość przesączania kłębuszkowego (eGFR), ze szczytem działania w 3. dniu leczenia, a efekt utrzymywał się do 14 dni.⁷⁹ W prospektywnym badaniu z randomizacją u 40 pacjentów z ostrą zdekompensowaną HF (ADHF) oczekujących na przeszczep serca wykazano lepsze wskaźniki funkcji nerek w grupie przydzielonej do podawania lewozymendanu.⁸⁰

Metaanaliza podsumowująca zróżnicowane grupy krytycznie chorych pacjentów (także poddawanych operacjom kardiologicznym) leczonych lewozymendanem wykazała 48% zmniejszenie ryzyka terapii nerko zastępczej, a ostre uszkodzenie nerek występowało w tej grupie rzadziej.⁸¹ Lewozymendan jest wymieniany jako lek o działaniu ochronnym dla nerek ze wskazaniem na bezpieczeństwo i możliwe korzyści w kontekście wstrząsu kardiogenego lub septycznego, zespołu sercowo-nerkowego, wyprowadzania pacjentów z pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO) lub wentylacji mechanicznej.⁸²

Lewozymendan a wątroba

Dysfunkcja wątroby to silny i niekorzystny czynnik predykcyjny zarówno w przewlekłej, jak i ostrej HF.⁸³⁻⁸⁵ Mechanizm upośledzenia funkcji wątroby w HF jest dwojaki. W AHF obniżenie rzutu serca i w konsekwencji hipotonia oraz hipoperfuzja prowadzą do niedokrwienia narządu, a w efekcie do cytolizy hepatocytów. W ADHF zastój i przekrwienie bierne w sinusoidach wątroby powodują ucisk na struktury zrazików wątrobowych, w tym kanalików i przewodów żółciowych, skutkując zwiększeniem rozmiarów hepatocytów, co potęguje nacisk na kanalik żółciowy. Poprawa funkcji serca – zwiększenie rzutu, zmniejszenie stopnia zastoju – zapobiega dalszemu uszkodzeniu hepatocytów i poprawia globalną czynność wątroby.⁸³

Zaburzenia czynnościowe wątroby zmieniają eliminację i metabolizm wielu leków. Eliminacja lewozymendanu odbywa się głównie drogami pozawątrobowymi (54% z moczem i 44% z kałem).² Bardzo istotne jest to, że ani sam lek, ani jego metabolity nie hamują aktywności enzymów wątrobowych (CYP1A1, CYP2A2/A3/A4/A6, CYP2C9/C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A).² Dlatego też w porównaniu z osobami zdrowymi u pacjentów z łagodnym/umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B według Child-Pugh) farmakokinetyka lewozymenda-

nu i jego metabolitów jest podobna, z nieco wydłużonym półokresem eliminacji w niewydolności wątroby.⁸⁶

W badaniach wykazano korzystny wpływ leku na metabolizm i funkcję wątroby. Obserwowane działania wiążą się ze stabilizacją hemodynamiczną układu krążenia w efekcie wzrostu inotropizmu kardiomiocytów, jak i działania wazodylatacyjnego. W badaniach eksperymentalnych z kolei udowodniono, że podanie lewozymendanu znacznie redukuje nasilenie apoptozy hepatocytów. To działanie wynika z otwarcia kanałów mitochondrialnych – mitoATP-K⁺ kanał, co prowadzi do hiperpolaryzacji, a w konsekwencji zmniejszenia przepuszczalności błon mitochondrialnych, redukcji uwalniania cytochromu C oraz bezpośrednio zapobiega zmniejszeniu ekspresji czynników antyapoptotycznych Bcl-2, jak i zwiększeniu ekspresji czynników proapoptotycznych BAX. Z drugiej zaś strony lewozymendan aktywuje interleukinę 10 (IL-10), redukując odpowiedź prozapalną (poziom IL-1 i TNF alfa), oraz zwiększa ekspresję Bcl-2. Kolejnym postulowanym korzystnym działaniem jest ochronny dla hepatocytów wzrost syntezy endogenego tlenu azotu i poprawa perfuzji wątrobowej.^{87,88}

Korzyści ze stosowania lewozymendanu udowodniono również w badaniach przeprowadzonych w grupie chorych ze wstrząsem kardiogenym lub septycznym. W porównaniu z dobutaminą podanie lewozymendanu w tej grupie pacjentów poprawia ukrwienie wątroby w układzie tętniczym (wzrost perfuzji tętniczej oraz obniżenie oporu tętnicy wątrobowej), jak i w układzie wrotnym (redukcja zastoju żylnego i nadciśnienia wrotnego).^{89,90}

Lewozymendan w nietypowych postaciach ostrej niewydolności serca: kardiomiopatia takotsubo, kardiomiopatia połogowa, zatrucie beta-blokerami lub blokerami kanałów Ca

Stosowanie leków o działaniu adrenergicznym, takich jak aminy katecholowe lub inhibitory fosfodiesterazy, we wstrząsie kardiogenym wiążącym kardiomiopatię takotsubo uważa się generalnie za przeciwwskazane.⁹¹ Stąd poza użyciem mechanicznych metod czasowego wspomaganie krążenia w tej szczególnej sytuacji podejmowano także udane próby stosowania lewozymendanu. Santoro i wsp. opisali serię 13 chorych z kardiomiopatią takotsubo ze znacznym upośledzeniem funkcji skurczowej LV, z EF <35%, u których zastosowano w ciągu 1. doby od przyjęcia 24-godzinny dożylny wlew lewozymendanu bez dawki nasycającej.⁹² Leczenie było dobrze tolerowane. U wszystkich chorych zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie stanu klinicznego oraz LVEF (51 ± 8%; p <0,001). Autorzy podsumowują, że stosowanie lewozymendanu w ostrej fazie kardiomiopatii takot-

TABELA 3. Objawy uboczne w najważniejszych badaniach dotyczących stosowania lewozymendanu w ostrej niewydolności serca vs. placebo (LIDO, RUSSLAN, SURVIVE, REVIVE)

objaw uboczny	lewozymendan	kontrola	p
hipotonia	23,1%	23,1%	
arytmie nadkomorowe	8,2%	5,4%	0,024
częstoskurcz komorowy	10,0%	11,3%	0,371
pogorszenie niewydolności serca	15,6%	28,4%	0,001
zaburzenia czynności nerek	6,9%	10,4%	0,007
niedokrwienie serca	7,3%	8,9%	0,233
zmniejszenie stężenia potasu	4,9%	7,0%	0,059
zmniejszenie stężenia Hg	2,3%	3,8%	0,058

subo może być korzystne oraz jest najprawdopodobniej bezpieczne. Eksperti grupy roboczej ds. kardiomiopatii takotsubo HFA/ESC wymieniają lewozymendan jako lek możliwy do zastosowania we wstrząsie kardiogenym wnikającym kardiomiopatię takotsubo w szczególności przy braku możliwości wdrożenia czasowego wspomaganie mechanicznego.⁹¹

Niejednoznaczne są wyniki stosowania lewozymendanu w AHF wnikającej kardiomiopatii połogową. Opisano pojedyncze przypadki, w których podanie lewozymendanu przyniosło korzystne efekty.^{93,94} W małym prospektywnym badaniu z randomizacją bez zaślepienia, w którym udział wzięły 24 kobiety z kardiomiopatią połogową powikłaną HF, u połowy chorych zastosowano lewozymendan. Nie wykazano jednak istotnego wpływu leku na poprawę rokowania i funkcji LV w obserwacji 20-miesięcznej.⁹⁵ W chwili obecnej lewozymendan w AHF wnikającej kardiomiopatii połogową powinien być stosowany na podstawie indywidualnej oceny sytuacji klinicznej i stanu hemodynamicznego pacjentki.

Lewozymendan może być także rozważany w leczeniu wstrząsu kardiogenego w przebiegu depresji krążeniowo-naczyniowej w zatruciu beta-blokerami lub Ca-blokerami, jeśli podstawowe leczenie z wykorzystaniem wlewów dożylnych z insuliny i glukozy lub wapnia w przypadku Ca-blokerów oraz katecholamin lub inhibitorów fosfodiesterazy jest nieskuteczne.

Powikłania/działanie niepożądane terapii lewozymendanem

Spośród działań niepożądanych związanych ze stosowaniem lewozymendanu i wynikających z mechanizmu jego działania najczęściej obserwuje się hipotonię i tachykardię, napady arytmii nadkomorowych (migotanie przedsionków) i komorowych (częstoskurcz *torsade de pointes*), a także bóle głowy i hipokaliemię. Podsumowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem lewozymendanu zamieszczono w TABELI 3.

Uważa się, że w celu zapewnienia bezpieczeństwa podawania lewozymendanu należy monitorować ciśnienie, częstość rytmu serca, masę ciała, stężenia sodu i potasu oraz kreatyniny podczas wlewu leku. Ciśnienie skurczowe w granicach 85–100 mm Hg nie wyklucza możliwości leczenia powtarzanymi wlewami, pod warunkiem wykluczenia lub wyrównania hipowolemii. W razie znacznej hipotonii może istnieć potrzeba przejściowego zmniejszenia dawki i/lub dodania wazopresora, np. noradrenaliny. Pomińnięcie lub zmniejszenie porannej dawki diuretyku przed włączeniem lewozymendanu może pomóc w uniknięciu nagłego zmniejszenia ciśnienia i pogorszenia czynności nerek.⁹⁶

Nie należy stosować wlewu lewozymendanu w przypadku:⁹⁷

- hipotonii: skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) <90 mm Hg, a przy powtarzanej infuzji lub tachykardii przy SBP <80 mm Hg,
- ciężkiego uszkodzenia nerek lub wątroby,
- hipokaliemii,
- istotnego zwężenia upośledzającego napełnianie lub opróżnianie komory,
- wywiadu *torsades de pointes*.

Nie powinno się stosować bolusa poprzedzającego wlew. Wlew powinien się zaczynać od dawki 0,1 µg/kg/min i po upływie 1–2 godzin można zwiększyć dawkę lub ją zmniejszyć w razie złej tolerancji (hipotonii).

Podsumowując, uważa się, że stosowanie lewozymendanu jest bezpieczne i dobrze tolerowane przy uwzględnieniu zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów i dostosowywania dawkowania do sytuacji klinicznej.

MATERIAŁY DODATKOWE

Polskie wersje artykułu, w tym rozszerzona, są dostępne pod adresem www.mp.pl/kardiologiapolska

INFORMACJE O ARTYKULE

KONFLIKT INTERESÓW: AT otrzymała honoraria za wykłady od Orion Pharma. Pozostali autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Sandell EP, Hayha M, Antila S i wsp. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 26 (Suppl 1): S57-S62.
- 2 Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46: 535–552.
- 3 Summary of product characteristics. Simdax 2.5 mg/ml concentrate for solution for infusion. 2010. Orion Pharma. www.simdax.com/siteassets/simdax-spc.pdf (dostęp: 17.08.2019).
- 4 Kivikko M, Antila S, Eha J i wsp. 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.
- 5 Takahashi R, Talukder MA, Endoh M. Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol.* 2000; 400: 103–112.
- 6 Antila S, Kivikko M, Lehtonen L i wsp. Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after an extended continuous infusion of levosimendan. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57: 412–415.
- 7 Jonsson EN, Antila S, McFadyen L i wsp. Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55: 544–551.

- 8 Pagel PS, McGough MF, Hettrick DA i wsp. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997; 29: 563–573.
- 9 Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T i wsp. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H914–H922.
- 10 Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA i wsp. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2177–2182.
- 11 De Luca L, Sardella G, Proietti P i wsp. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction: a Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19: 172–177.
- 12 Farmakis D, Alvarez J, Gal TB i wsp. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: an expert panel position paper. *Int J Cardiol.* 2016; 222: 303–312.
- 13 García-González MJ, Jorge-Pérez P, Jiménez-Sosa A i wsp. Levosimendan improves hemodynamic status in critically ill patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction: an interventional study. *Cardiovasc Ther.* 2015; 33: 193–199.
- 14 Follath F, Cleland JG, Just H i wsp. 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.
- 15 de Lissovoy G, Fraeman K, Teerlink JR i wsp. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. *Eur J Health Econ.* 2010; 11: 185–193.
- 16 Packer M, Colucci W, Fisher L i wsp. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1: 103–111.
- 17 Moiseyev VS, Puder 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.
- 18 Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M i wsp. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007; 297: 1883–1891.
- 19 Belletti A, Castro ML, Silveti S i wsp. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical. *Br J Anaesth.* 2015; 115: 656–675.
- 20 Pashkovetsky E, Gupta CA, Aronow WS. Use of levosimendan in acute and advanced heart failure: short review on available real-world data. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 765–772.
- 21 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 891–975.
- 22 Allou N, Alyn J, Bouchet B i wsp. Impact of levosimendan on weaning from peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2019; 9: 24.
- 23 Delaney A, Bradford C, McCaffrey J i wsp. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2010; 138: 281–289.
- 24 Levy B, Buzon J, Kimmoun A. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? *Curr Opin Crit Care.* 2019; 25: 384–390.
- 25 Mebazaa A, Parisi J, Porcher R i wsp. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM -HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 290–301.
- 26 Huang X, Lei S, Zhu MF i wsp. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013; 14: 400–415.
- 27 García-González MJ, de Mora-Martín M, López-Fernández S i wsp. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial to study efficacy, security, and long term effects of intermittent repeated levosimendan administration in patients with advanced heart failure: LAICA study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013; 27: 573–579.
- 28 Comin-Colel J, Manito N, Sergovia-Cubero J i wsp. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1128–1136.
- 29 Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A i wsp. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 898–906.
- 30 Antoniadou C, Tousoulis D, Koumallos N i wsp. Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol Ther.* 2007; 114: 184–197.
- 31 Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50: 257–263.
- 32 Garlid KD, Dos Santos P, Xie ZJ i wsp. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1606: 1–21.
- 33 Tawfik MK, El-Kherbetawy MK, Makary S. Cardioprotective and anti-aggregatory effects of levosimendan on isoproterenol-induced myocardial injury in high-fat-fed rats involves modulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and inhibition of apoptosis: comparison to clostazol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018; 23: 456–471.
- 34 Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A i wsp. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: a review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol.* 2016; 218: 150–157.
- 35 Fang M, Cao H, Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a meta-analysis. *Med Intensiva.* 2018; 42: 409–415.
- 36 Shang G, Yang X, Song D i wsp. Effects of levosimendan on patients with heart failure complicating acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017; 17: 453–463.
- 37 Zieliński T. Right heart failure – compendium for the cardiologist [in Polish]. *Kardiologia po Dyplomie.* 2015; 14.
- 38 Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm Circ.* 2018; 8: 1–7.
- 39 Harjola VP, Giannakoulas G, von Lewinski D i wsp. Levosimendan in acute heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2018; 20 (Suppl 1): I2–I10.
- 40 Płonka J, Bugajski J, Feusette P i wsp. Levosimendan – a valuable player in the treatment of a right-sided heart failure [in Polish]. *Wiad Lek.* 2019; 72: 1586–1591.
- 41 Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM i wsp. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 2009; 37: 3017–3023.
- 42 Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS i wsp. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 2222–2227.
- 43 Alibaz-Oner F, Gurbuz OZ, Oner E i wsp. Impact of levosimendan on right ventricular functions by using novel tissue Doppler derived indices in patients with ischaemic left ventricular failure. *Kardiol Pol.* 2013; 71: 1036–1041.
- 44 Poelzl G, Zwick RH, Grandner W i wsp. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz.* 2008; 33: 368–373.
- 45 Yilmaz M, Yontar C, Erdem A i wsp. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels.* 2009; 24: 16–21.
- 46 Nieminen MS, Aklia J, Hasenfuss G i wsp. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1903–1912.
- 47 Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V i wsp. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 1489–1492.
- 48 Missant C, Rex S, Segers P i wsp. Levosimendan improves right ventriculo-vascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction. *Crit Care Med.* 2007; 35: 707–715.
- 49 Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP i wsp. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2006; 34: 2814–2819.
- 50 Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R i wsp. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1948–1954.
- 51 Schwarte LA, Schwartzes I, Thomas K i wsp. The effects of levosimendan and glibenclamide on circulatory and metabolic variables in a canine model of acute hypoxia. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 701–710.
- 52 Wiklund A, Kylhammar D, Radegran G. Levosimendan attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012; 59: 441–449.
- 53 Vildbrad MD, Andersen A, Holmboe S i wsp. Acute effects of levosimendan in experimental models of right ventricular hypertrophy and failure. *Pulm Circ.* 2014; 4: 511–519.
- 54 Leather HA, Ver Eycken K, Segers P i wsp. Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculo-vascular coupling in open chest pigs. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2339–2343.
- 55 Revermann M, Schloss M, Mieth A i wsp. Levosimendan attenuates pulmonary vascular remodeling. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1368–1377.
- 56 Kleber F, Bollmann T, Borst M i wsp. Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49: 109–115.
- 57 Jiang R, Zhao QH, Wu WH i wsp. Efficacy and safety of a calcium sensitizer, levosimendan, in patients with right heart failure due to pulmonary hypertension. *Clin Res J.* 2017; 12: 1518–1525.
- 58 Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J i wsp. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 43: 555–561.
- 59 Lepran I, Pollesello P, Vajda S i wsp. Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006; 48: 148–152.
- 60 du Toit EF, Genis A, Opie LH i wsp. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol.* 2008; 154: 41–50.

- 61 Soeding PF, Crack PJ, Wright CE i wsp. Levosimendan preserves the contractile responsiveness of hypoxic human myocardium via mitochondrial KATP channel and potential pERK 1/2 activation. *Eur J Pharmacol.* 2011; 655: 59–66.
- 62 Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G i wsp. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010; 24: 51–57.
- 63 Zhou X, Hu C, Xu Z i wsp. Effect of levosimendan on clinical outcomes in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018; 26: 1016–1026.
- 64 Qiang H, Luo X, Huo J-H, Wang Z-Q. Perioperative use of levosimendan improves clinical outcomes in patients after cardiac surgery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018; 72: 11–18.
- 65 Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G i wsp. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2021–2031.
- 66 Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S i wsp. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2032–2042.
- 67 Cholley B, Caruba T, Grosjean S i wsp. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *JAMA.* 2017; 318: 548.
- 68 Elbadawi A, Elgendy IY, Saad M i wsp. Meta-analysis of trials on prophylactic use of levosimendan in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105: 1403–1410.
- 69 Levin R, Degrange M, Mazo C Del i wsp. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. 2012; 17: 125–130.
- 70 Caruba T, Hourton D, Sabatier B i wsp. Rationale and design of the multicenter randomized trial investigating the effects of levosimendan pretreatment in patients with low ejection fraction ($\leq 40\%$) undergoing CABG with cardiopulmonary bypass (LINCORN study). *J Cardiothorac Surg.* 2016; 11: 127–134.
- 71 Guarracino F, Heringlake M, Cholley B i wsp. Use of levosimendan in cardiac surgery: an update after the LEVO-CTS, CHEETAH, and LINCORN trials in the light of clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018; 71: 1–9.
- 72 Abdelrahman AM, Al Suleimani Y, Shalaby A i wsp. Effect of levosimendan, a calcium sensitizer, on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicol Rep.* 2019; 6: 232–238.
- 73 Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 2013; 41: 2328–2335.
- 74 Lannemyr L, Ricksten SE, Rundqvist B i wsp. Differential effects of levosimendan and dobutamine on glomerular filtration rate in patients with heart failure and renal impairment: a randomized double-blind controlled trial. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e008455.
- 75 Giamouzis G, Butler J, Starling RC i wsp. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail.* 2010; 16: 922–930.
- 76 Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM i wsp. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013; 310: 2533–2543.
- 77 Madeira M, Caetano F, Almeida I i wsp. Inotropes and cardiorenal syndrome in acute heart failure – a retrospective comparative analysis. *Rev Port Cardiol.* 2017; 36: 619–625.
- 78 Putzu A, Clivio S, Belletti A i wsp. Perioperative levosimendan in cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 2018; 251: 22–31.
- 79 Hou Z-Q, Sun Z-X, Su C-Y i wsp. Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction. *Cardiovasc Ther.* 2013; 31: 108–114.
- 80 Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP i wsp. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail.* 2007; 13: 417–421.
- 81 Bove T, Matteazzi A, Belletti A i wsp. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart Lung Vessel.* 2015; 7: 35–46.
- 82 Herpain A, Bouchez S, Girardis M i wsp. Use of levosimendan in intensive care unit settings: an opinion paper. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019; 73: 3–14.
- 83 Nikolaou M, Parissis J, Vilmaz MB i wsp. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2013; 34: 742–749.
- 84 Batin P, Wickens M, McEntegart D i wsp. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1995; 16: 1613–1618.
- 85 Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y i wsp.; EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 697–705.
- 86 Puttonen J, Kantele S, Ruck A i wsp. Pharmacokinetics of intravenous levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48: 445–454.
- 87 Grossini E, Pollesello P, Bellofatto K i wsp. Protective effects elicited by levosimendan against liver ischemia/reperfusion injury in anesthetized rats. *Liver Transpl.* 2014; 20: 361–375.
- 88 Grossini E, Bellofatto K, Farruggio S i wsp. Levosimendan inhibits peroxidation in hepatocytes by modulating apoptosis/autophagy interplay. *PLoS One.* 2015; 10: e0124742.
- 89 Alvarez J, Baluja A, Selas S i wsp. A comparison of dobutamine and levosimendan on hepatic blood flow in patients with a low cardiac output state after cardiac surgery: a randomised controlled study. *Anaesth Intensive Care.* 2013; 41: 719–727.
- 90 Meng JB, Hu MH, Lai ZZ i wsp. Levosimendan versus dobutamine in myocardial injury patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 1486–1496.
- 91 Lyon AR, Bossone E, Schneider B i wsp. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 8–27.
- 92 Santoro F, Ieva R, Ferraretti A i wsp. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther.* 2013; 31: e133-e137.
- 93 Benlolo S, Lefoll C, Katchouryan V i wsp. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesth Analg.* 2004; 98: 822–824.
- 94 Benzet-Mazuecos J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. *Int J Cardiol.* 2008; 123: 346.
- 95 Biteker M, Duran NE, Kaya H i wsp. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100: 571–577.
- 96 Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T i wsp. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Intern J Cardiol.* 2014; 174: 360–367.
- 97 Oliva F, Comin-Colet J, Fedele F i wsp. Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2018; 20 (Suppl I): I11-I20.