

# Zastosowanie levosimendanu u chorych z ostrą niewydolnością serca z objawami małego rzutu minutowego serca: opis serii przypadków

Application of levosimendan in acute heart failure patients with symptoms of low cardiac output: case series report

Jan Biegus<sup>1</sup>, Robert Zymlński<sup>1</sup>, Katarzyna Kulej<sup>2</sup>, Joanna Szachniewicz<sup>1</sup>, Waldemar Banasiak<sup>1</sup>, Ewa Anita Jankowska<sup>1,3</sup>, Piotr Ponikowski<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe, Klinika Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

<sup>3</sup>Klinika Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

## Abstract

The report presents single centre experience in application of levosimendan in patients with acute heart failure with low cardiac output. All patients underwent haemodynamic measurement before and after administration of the drug. Levosimendan improved haemodynamics and was useful in this subpopulation of patients.

**Key words:** acute heart failure, low cardiac output, levosimendan, treatment

Kardiol Pol 2013; 71, 3: 275–278

## WSTĘP

Ostra niewydolność serca (AHF) stanowi poważny i narastający problem kliniczny. Wiąże się z dużą śmiertelnością zarówno wewnątrzszpitalną, jak i krótkoterminową [1]. Rokowanie to jest szczególnie złe w grupie pacjentów wymagających stosowania leków inotropowo dodatnich [2, 3]. Wciąż bezskutecznie poszukuje się preparatu poprawiającego kurczliwość mięśnia sercowego, który jednocześnie zmniejszałby śmiertelność. Jednym z leków, które należy rozważyć u zdekompenzowanych pacjentów z objawami niskiego rzutu minutowego serca, jest levosimendan, który poprzez swój unikatowy mechanizm działania nie tylko poprawia kurczliwość mięśnia sercowego, ale także wykazuje właściwości wazodylatoryjne [4–7]. Poniżej przedstawiono opis 5 chorych, u których zastosowano levosimendan, a efekt działania leku był monitorowany hemodynamicznie.

## OPIS PRZYPADKÓW

Wszyscy pacjenci (mężczyźni) byli hospitalizowani na Oddziale Kardiologii 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

w latach 2007–2009 z powodu AHF. Średnia wieku wynosiła  $59 \pm 12$  lat, wszyscy byli w IV klasie wg klasyfikacji NYHA (New York Heart Association). W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu u wszystkich chorych stwierdzono duszność spoczynkową i objawy małego rzutu minutowego serca, u 3 osób dodatkowo zaobserwowano objawy przewodnienia. Ogólną charakterystykę poszczególnych chorych przedstawiono w tabeli 1. U wszystkich pacjentów mimo stosowania intensywnej terapii: furosemid *i.v.* (100% pacjentów), dobutamina (100%), diuretyki tiazydowe (60%), digoksyna (60%), dopamina (20%), norepinefryna (20%), nitrogliceryna (20%) (tab. 2) nie uzyskano poprawy stanu klinicznego, ujemnego bilansu płynowego (u chorych z cechami przewodnienia) i ustąpienia duszności spoczynkowej. U wszystkich chorych wykonano pomiary hemodynamiczne cewnikiem Swana-Ganza.

Ze względu na profil kliniczny (pacjenci z AHF z objawami małego rzutu oporni na tzw. standardowe leczenie) i hemodynamiczny [ciśnienie skurczowe (SBP) > 85 mm Hg, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP) > 18 mm Hg, wskaźnik sercowy (CI) < 2,2 l/min/m<sup>2</sup>, systemowy opór naczy-

### Adres do korespondencji:

lek. Jan Biegus, Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ul. Weigla 5, 50–540 Wrocław, e-mail: janbiegus@o2.pl

Praca wpłynęła: 17.10.2011 r. Zaakceptowana do druku: 24.10.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna chorych z ostrą niewydolnością serca (HF) zakwalifikowanych do leczenia lewosimendanem (stan przy przyjęciu)

Lp.	Inicjały	Wiek [lata]	Płeć	Etologia HF	Obrzęki podudzi	Hepatomegalia	Zastój w krążeniu płucnym	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	HR [bpm]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	AF	Cukrzyca	EF [%]
1	W.G.	61	M	Pozapalna	+	+	-	23,9	70	90	60	-	-	21
2	S.D.	69	M	Niedokrwienna	-	-	+	24,3	90	80	40	+	+	25
3	W.R.	71	M	Niedokrwienna	+	+	+	25,6	80	90	60	-	+	40
4	A.K.	48	M	Niedokrwienna	+	-	-	23	70	90	60	-	-	23
5	T.W.	44	M	Niedokrwienna	+	-	+	31	75	90	60	-	-	18

M — mężczyzna; BMI — wskaźnik masy ciała; HR — częstotliwość rytmu serca; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; AF — migotanie przedsionków; EF — frakcja wyrzutowa lewej komory

**Tabela 2.** Leki podawane podczas hospitalizacji u pacjentów z ostrą niewydolnością serca, którym podano lewosimendan

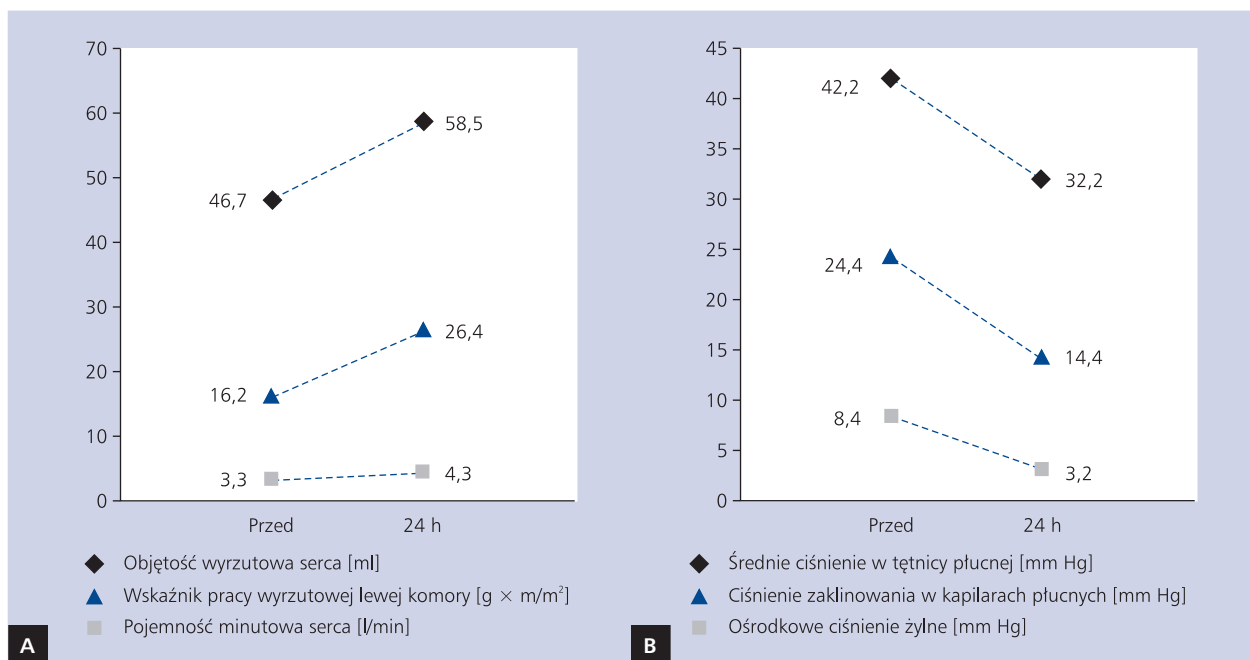
Lp.	Inicjały	Furosemid p.o.	Furosemid i.v.	Diuretyk tiazydowy	Dobutamina	Dopamina	Norepinefryna	Digoksyna	Nitrogliceryna
1	W.G.	+	+	+	+	-	-	+	-
2	S.D.	+	+	-	+	-	-	+	-
3	W.R.	+	+	-	+	+	+	-	-
4	A.K.	+	+	-	+	-	-	+	+
5	T.W.	+	+	+	+	-	-	-	-

**Tabela 3.** Leki podawane pacjentom z ostrą niewydolnością serca w dniu rozpoczęcia dożylnego wlewu lewosimendanu

Lp.	Inicjały	Furosemid p.o. [mg]	Furosemid i.v. [mg]	Diuretyk tiazydowy [mg]	Dobutamina [mg/kg/min]	Dopamina [μg/kg/min]	Norepinefryna [mg/h]	Digoksyna [mg]	Nitrogliceryna [ml/h]
1	W.G.	-	-	-	-	-	-	0,1	-
2	S.D.	80	-	-	-	-	-	0,1	-
3	W.R.	-	100	-	5	-	0,6	-	-
4	A.K.	-	60	25	5	-	-	0,1	0,5
5	T.W.	80	-	-	-	-	-	-	-

niowy (SVR) > 1400 dyn × s/cm<sup>5</sup>) pacjentów zakwalifikowano do leczenia lewosimendanem. Chorym podano ciągle wlew leku w najniższej rekomendowanej dawce 0,05 μg/kg/min (bez bolusa) przez 24 godziny. U 2 pacjentów dodatkowo zastosowano wlew dobutaminy, a u 1 osoby wlew norepinefryny

(tab. 3). Przy włączeniu lewosimendanu parametry życiowe były następujące: częstotliwość rytmu serca 77 ± 8 uderzeń/min, średnie SBP 88 ± 4 mm Hg, średnie ciśnienie rozkurczowe 56 ± 9 mm Hg. W trakcie infuzji lewosimendanu wszyscy pacjenci byli monitorowani hemodynamicznie.



**Rycina 1.** Wpływ dożylnego, 24-godzinne go wlewu lewosimendanu na wybrane parametry hemodynamiczne: objętość wyrzutową serca, wskaźnik pracy lewej komory, pojemność minutową serca (**A**) oraz średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, ośrodkowe ciśnienie żylnie (**B**) u 5 chorych z ostrą niewydolnością serca

Po 24-godzinnej infuzji stan kliniczny wszystkich chorych uległ poprawie — stwierdzono istotną poprawę samopoczucia, ustąpienie duszności i zmniejszenie obrzęków obwodowych (u osób z obrzękami). U chorych, u których nie można było uzyskać zadowalającej odpowiedzi na leczenie moczopędne, po włączeniu lewosimendanu przywrócono prawidłowy bilans płynowy. Poprawiły się następujące parametry hemodynamiczne: zaobserwowano trend w kierunku zwiększenia rzutu serca (CO)  $47 \pm 8$  vs.  $59 \pm 11$  ml ( $p = 0,13$ ); pojemności minutowej serca (SV)  $3,2 \pm 0,7$  vs.  $4,3 \pm 1,1$  l/min ( $p = 0,13$ ) i wskaźnika pracy wyrzutowej lewej komory (LVSWI)  $16 \pm 4$  vs.  $26 \pm 3$   $gm/m^2$  ( $p = 0,07$ ) (ryc. 1) oraz trend w kierunku obniżenia średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAM)  $42 \pm 6$  vs.  $32 \pm 8$  mm Hg ( $p = 0,07$ ), PCWP  $24 \pm 3$  vs.  $14 \pm 4$  mm Hg ( $p = 0,07$ ) i ośrodkowego ciśnienia żylnego (CVP)  $8 \pm 5$  vs.  $3 \pm 1$  mm Hg ( $p = 0,13$ ) (ryc. 1). W zakresie pozostałych analizowanych parametrów hemodynamicznych i biochemicznych nie stwierdzono istotnego wpływu lewosimendanu. Podczas infuzji leku nie zanotowano redukcji ciśnienia tętniczego, przyspieszenia rytmu serca czy innych zdarzeń niepożądanych. Wszyscy chorzy zostali wypisani do domu i przeżyli 30 dni od wypisu ze szpitala.

## OMÓWIENIE

Lewosimendan ze względu na swój mechanizm działania wydaje się obiecującym lekiem inotropowo dodatnim w AHF. Lek ten poprzez wiązanie się z podjednostką sercowej troponiny C uwrażliwia kardiomiocyty na jony wapnia (bez podwyższania

stężenia  $Ca^{2+}$  wewnątrzkomórkowego), przez co zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego [5, 7]. Odbywa się to bez wpływu na wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP, a przez to bez wzrostu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, co odróżnia lewosimendan od innych, „klasycznych” leków inotropowo dodatnich [8]. Ponadto lewosimendan powoduje aktywację błonowych kanałów potasowych w naczyniach obwodowych, co skutkuje ich relaksacją [4, 6]. Konsekwencją tego jest redukcja obciążenia wstępnego i następczego, spadek oporu płucnego i obwodowego, a także poprawa perfuzji wieńcowej [9].

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne nie potwierdziły jednoznacznie przewagi lewosimendanu nad innymi lekami o działaniu inotropowo dodatnim. Należy jednak pamiętać, że w niektórych badaniach, np. LIDO [10] czy CASINO [11] lewosimendan wykazał przewagę nad dobutaminą w zakresie wpływu na objawy kliniczne i hemodynamiczne u pacjentów z AHF. Niejednoznaczny pozostaje wpływ tego leku na rokowanie krótko- i długoterminowe u chorych z AHF. Z tego faktu wynika zapewne miejsce lewosimendanu w aktualnych wytycznych na temat niewydolności serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego: klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B [12].

W ośrodku autorów niniejszej pracy lewosimendan stosuje się u wyselekcjonowanych pacjentów o podobnej charakterystyce klinicznej jak chorzy z badania LIDO (AHF z objawami małego CO i podwyższonym SVR). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że opisani pacjenci mieli niższe wartości ciśnienia tętniczego ( $88/56$  vs.  $112/69$  mm Hg) i CO

(3,28 vs. 3,73 l/min) w porównaniu z populacją z LIDO. Dodatkowo trzeba pamiętać, że wszyscy chorzy przed przyjęciem decyzji o włączeniu lewosimendanu byli leczeni dobutaminą, która nie przynosiła zamierzonego efektu klinicznego. W opisanej populacji dalsze obniżanie ciśnienia tętniczego mogłoby znacznie pogarszać przebieg kliniczny i rokowanie chorych. Aby uniknąć ewentualnych hipotonii, zrezygnowano z dawki początkowej w formie bolusa i zastosowano najniższą rekomendowaną dawkę w formie przedłużonego wlewu. Dodatkowo w trakcie infuzji leku stosowano ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego.

Stwierdzono, że lek korzystnie wpłynął na objawy kliniczne i zaobserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych (zwiększenie CO, SV, spadek PCWP). Podczas podawania leku nie wystąpiły poważne działania niepożądane — zanotowano obecność dodatkowych pobudzeń komorowych (bez złożonych arytmii), co można wiązać z infuzją leku. Nie stwierdzono natomiast hipotonii, co zapewne wynika z przyjętego protokołu dawkowania i podawania preparatu.

Zdaniem autorów niniejszej pracy lewosimendan może być alternatywnym lekiem stosowanym u chorych z ciężką AHF, szczególnie w sytuacji nieskuteczności standardowej terapii. Z doświadczeń wynika, że kluczowa jest staranna kwalifikacja chorych do tej terapii oraz że chorzy o profilu (niskie CO, wysokie PCWP, podwyższony SVR, przy SBP > 85 mm Hg) odnoszą (kliniczne i hemodynamiczne) korzyści z tego leczenia.

*Badanie zostało zfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki, numer grantu: N N519 654340 [6543/B/T02/2011/40].*

**Konflikt interesów:** Prof. W. Banasiak — honorarium za wykład od firmy ORION.

### Piśmiennictwo

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*, 1997; 18: 208–225.
2. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 47G–58G.
3. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 287: 1541–1547.
4. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca<sup>2+</sup> sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol*, 1997; 333: 249–259.
5. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995; 25: 794–801.
6. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997; 283: 375–383.
7. Hasenfuss G., Pieske B. Castell M et al. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation*, 1998; 98: 2141–2147.
8. Papp Z, Csapo K, Pollesello P et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev*, 2005; 23: 71–98.
9. Rump AF, Acar D, Klaus W. A quantitative comparison of functional and anti-ischaemic effects of the phosphodiesterase-inhibitors, amrinone, milrinone and levosimendan in rabbit isolated hearts. *Br J Pharmacol*, 1994; 112: 757–762.
10. Follath F, Cleland JG, Just H et al.; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. *Lancet*, 2002; 360: 196–202.
11. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P. 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). *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43 (suppl. 1): 206A–207A (abstract).
12. ESC Clinical Practice Guidelines Acute and Chronic Heart Failure ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388–2442.