

Pozycja lewozymendanu w terapii pacjentów z ostrymi stanami kardiologicznymi.
Stanowisko Ekspertów Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Agnieszka Tycińska, Marek Gierlotka, Jarosław Bugajski, Marek Deja, Rafał Depukat, Marcin Gruchała, Grzegorz Grzešek, Jarosław D. Kasprzak, Jacek Kubica, Ewa Kucewicz-Czech, Przemysław Leszek, Joanna Płonka, Bożena Sobkowicz, Ewa Straburzyńska-Migaj, Katarzyna Wilk, Barbara Zawiślak, Robert Zymliński, Janina Stępińska

1. Farmakodynamika i farmakokinetyka lewozymendanu

Typowa klasyfikacja leków inotropowo-dodatnich dzieli je w zależności od sposobu działania na leki o mechanizmie receptorowym oraz działające z jego pominięciem. Klasycznymi lekami działającymi poprzez układ receptorowy są agoniści receptorów beta-1 adrenergicznych, np. dobutamina. Efekt pozareceptorowy obserwowany jest po zwiększeniu stężenia cyklicznego adenylozynomonofosforanu w konsekwencji zablokowania fosfodiesterazy, odpowiedzialnej za jego degradację (np. w przypadku milrynonu) [1,2]. W obydwu sytuacjach wzrost kurczliwości jest wtórny do zwiększenia stężenia jonów wapnia w cytoplazmie. Analogiczny efekt pojawia się podczas stosowania glikozydów naparstnicy, działających poprzez oddziaływanie na układ ATPazy Na^+/K^+ i wymiennicza sodowo-wapniowego [2,3]. Niestety, następstwem tego procesu są również działania niepożądane. Dlatego, działanie inotropowo-dodatnie poprzez mechanizm niezależny od zwiększania stężenia wapnia cytoplazmatycznego jest szczególnie cenne.

Farmakodynamika lewozymendanu odróżnia go od pozostałych leków o działaniu inotropowo-dodatnim. Efekt terapeutyczny polega na zwiększeniu wrażliwości kardiomiocytów na jony wapnia, a nie na zwiększeniu ich stężenia. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia wydatku energetycznego w przeliczeniu na efektywność skurczu. Mechanizm działania lewozymendanu jest wielokierunkowy i prowadzi do wielu efektów terapeutycznych (Tabela I).

Farmakokinetyka lewozymendanu w dużej mierze odpowiada za ciekawe właściwości leku. W zakresie dawek terapeutycznych lewozymendan charakteryzuje się liniową farmakokinetyką; podaje się go dożylnie. Lewozymendan wiąże się z białkami w ponad 98%, natomiast jego metabolity wiązanie są jedynie w 39 – 42% [4,5,6].

Metabolizm lewozymendanu jest kilkuetapowy. Około 5% podanego leku bakterie jelitowe jelita grubego redukują do metabolitu aminofenolopirydazyonowego OR-1855 [(-) enancjo-

mer 4- (1, 4, 5, 6-tetrahydro-4-metylo-6-okso- 3-pirydazylo) fenyloaminy]. Drugi etap, to zachodząca w wątrobie pod wpływem N-acetylotransferazy-2 acetylacja, w wyniku której OR-1855 jest przekształcany do aktywnego metabolitu OR-1896. Aktywność metabolizmu jest uwarunkowana genetycznie. W populacji kaukaskiej 40-70% pacjentów należy do osób wolno metabolizujących OR-1855 do OR-1896. W populacji azjatyckiej ponad 70% pacjentów zalicza się do osób szybko metabolizujących lek [7]. Pomimo tych różnic obserwowane efekty hemodynamiczne są porównywalne w wymienionych grupach pacjentów przy zachowaniu standardowego dawkowania [8]. Efekt ten wynika z unikalnego mechanizmu działania oraz interesującej farmakokinetyki. Czas połowicznej eliminacji lewozymendanu wynosi 1-1,4 h, natomiast jego aktywnego metabolitu OR-1896 75-80 h. Takie parametry leku i wyraźna różnica pomiędzy 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-hnego podawania leku [9,10]. Stan stacjonarny pojawia się po 4 h od początku wlewu [11]. Przy typowym dawkowaniu nie występuje konieczność korygowania dawek u pacjentów z umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek (GFR>30 mL/min.) i wątroby [6]. U pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją nerek stwierdzono wydłużenie eliminacji metabolitów lewozymendanu [12]. Całkowity klirens lewozymendanu wynosi 200-360 mL/min. oraz 0,18-0,22 mL/min./kg. Objętość dystrybucji lewozymendanu wynosi 0,33-0,39 L/kg [6,9,10].

Farmakokinetyka u osób z niewydolnością serca (HF) w III i IV klasie NYHA nie odbiega w sposób istotny od tej u zdrowych ochotników. Jednoczesne leczenie beta-blokerem, czy digoksyną nie wywiera wpływu na farmakokinetykę lewozymendanu [13].

Przy zachowaniu typowego dawkowania lewozymendan wydaje się być ciekawą opcją terapeutyczną u dzieci [14,15].

Badania toksykologiczne na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Natomiast metabolit OR-1896 przenika do mleka matki, osiągając stężenia 0,08–0,1 ng/mL, stąd konieczne może być aktywne poszukiwanie działań niepożądanych lewozymendanu u noworodka lub ewentualnie zaprzestanie karmienia naturalnego po zastosowaniu leku [16].

2. Wpływ lewozymendanu na parametry hemodynamiczne w ostrej niewydolności serca

Lewozymendan wywiera dodatni efekt inotropowy bez zwiększenia zapotrzebowania na tlen. Stopniowe zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego jonów wapniowych powoduje również dodatni efekt lusitropowy, czyli przyspieszenie rozkurczu mięśnia sercowego [17]. Dodatni efekt inotropowy i lusitropowy lewozymendanu jest ponadto wynikiem zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego lewej komory, co jest następstwem działania wazodylatacyjnego.

W badaniach na modelach zwierzęcych udowodniono poprawę funkcji diastolicznej lewej komory poprzez skrócenie czasu relaksacji oraz zwiększenie napełniania lewej komory (LV) w rozkurczu [18].

Lewozymendan obniża stałą czasową dla relaksacji izowolumetrycznej (τ), a zwiększa szczytowy przepływ przez zastawkę mitralną (dV/dt_{max}). Efekt ten obserwuje się zarówno w spoczynku, jak i w trakcie wysiłku, co przekłada się na zapobieganie wzrostowi średniego ciśnienia w lewym przedsionku (LA) oraz ciśnienia końcoworozkurczowego w LV [19]. W badaniu dotyczącym lewozymendanu podawanego we wlewie dowieńcowym u pacjentów z kardiomiopią rozstrzeniową, których monitorowano inwazyjnie, lek ten powodował zwiększenie dP/dt_{max} oraz obniżenie τ , co wpływało na dodatni efekt inotropowy oraz lusitropowy.

Kolejnym działaniem lewozymendanu jest poprawa sprzężenia komorowo – tętniczego (*ven-*

triculo-arterial coupling, VAC). Jest to parametr opisujący związek pomiędzy kurczliwością mięśnia sercowego i obciążeniem następczym (*afterload*), będący miarą wydajności układu krążenia. VAC jest określany jako stosunek elastancji końcowoskurczowej (E_{es} – krzywa stosunku końcowoskurczowego ciśnienia do objętości) oraz efektywnej elastancji tętniczej (E_a – stosunek ciśnienia tętniczego końcowoskurczowego do objętości wyrzutowej). W badaniach na modelach zwierzęcych lewozymendan powodował wzrost wskaźnika E_{es}/E_a , a tym samym poprawę sprzężenia komorowo tętniczego poprzez poprawę kurczliwości mięśnia LV (wyrażana jako E_{es}) i zmniejszenie obciążenia następczego (jako parametr E_a) [20]. Badanie przeprowadzone u pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego potwierdziło takie samo działanie u ludzi [21]. Taki sam efekt hemodynamiczny obserwowano w przypadku eksperymentalnego modelu ostrej niewydolności prawokomorowej; lewozymendan powodował poprawę VAC prawokomorowego poprzez poprawę kurczliwości oraz zmniejszenie obciążenia następczego prawej komory (RV) [22].

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS), w wyniku którego dochodzi do ogłuszenia mięśnia sercowego, poddanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, zastosowanie leku powodowało przesunięcie pętli krzywej ciśnienie-objętość w stronę lewą i do dołu (wzrost objętości wyrzutowej poprzez obniżenie ciśnienia w LV oraz wzrost jej objętości), co wiązało się z istotną poprawą kurczliwości [23]. Dodatkowo lewozymendan powodował znaczną poprawę parametrów echokardiograficznych (redukcja czasu relaksacji izowolumetrycznej oraz E/E' , wzrost wartości E/A oraz E') u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego ściany przedniej poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej już po 24 h od infuzji leku [24].

Na modelu zwierzęcym wykazano również zwiększenie przepływu wieńcowego wynikające z nasilenia uwalniania tlenku azotu (NO), zmniejszenie tendencji do skurczu poprzez redukcję stężenia noradrenaliny i serotoniny (5-HT) w izolowanych pomostach tętniczych

pochodzących z tętnicy piersiowej wewnętrznej i tętnic promieniowych, a także działanie przeciw płytkowe w badaniach *in vitro* [25]. Wszystkie powyższe mechanizmy działania lewozymendanu prowadzić mogą do poprawy parametrów echokardiograficznych oraz hemodynamicznych zarówno w zakresie mięśnia sercowego, jak i krążenia obwodowego.

Szczególnie interesujący efekt hemodynamiczny lewozymendanu opisano u pacjentów z ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej, ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową (EF) lewej komory. U pacjentów tych leki o działaniu wazodylatacyjnym jeszcze do niedawna były przeciwwskazane, gdyż uważano, że mogą one obniżyć systemowy opór naczyniowy (SVR), bez możliwości kompensacyjnego wzrostu rzutu serca, co prowadziło do hipotonii. Khot i wsp. obalili tę hipotezę w badaniu z zastosowaniem nitroprusydku sodu. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z ciężką stenozą aortalną, z powierzchnią ujścia (AVA) $< 1 \text{ cm}^2$, obniżoną LVEF $< 40\%$ oraz obniżonym wskaźnikiem sercowym (CI) $< 2.2 \text{ L/min./m}^2$, zastosowano lewozymendan w ostrej dekompensacji układu krążenia. Parametry hemodynamiczne mierzono za pomocą cewnika Swan-Ganza [26]. Wyjściowo średnia LVEF wynosiła 33%; średnia AVA $- 0,37 \pm 0,11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, maksymalny i średni gradient 63.6 / 36.7 mmHg, zaś średni CI $1.65 \pm 0.20 \text{ L/min./m}^2$. Po 6 i 12 h od zakończenia terapii średni CI wzrósł do odpowiednio $2,00 \pm 0,41 \text{ L/min./m}^2$ ($p=0,02$) oraz $2,17 \pm 0,40 \text{ L/min./m}^2$ ($p=0,01$). Po 24 h średni CI wzrósł do $2,37 \pm 0,49 \text{ L/min./m}^2$ ($p=0,01$). Odnotowano 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 h od zakończenia wlewu lewozymendanu. Badanie to potwierdziło wcześniejsze doniesienia o korzystnym wpływie leku u pacjentów z ciężką stenozą aortalną i dysfunkcją LV, zwłaszcza w przypadku zastosowania go przed zabiegiem kardiochirurgicznym [27,28].

Wpływ lewozymendanu na parametry hemodynamiczne, oceniane inwazyjnie lub w trakcie badania echokardiograficznego, jest wzmacniany przez wpływ leku na remodeling mięśnia LV, poprawę funkcji śródbłonna oraz wpływ na parametry zapalne [25]. Podsumowanie wpływu leku na parametry hemodynamiczne przedstawiono w Tabeli II.

3. Lewozymendan w ostrej niewydolności serca

Mimo wieloletnich doświadczeń wynikających z badań klinicznych zastosowanie lewozymendanu u pacjentów z ostrą niewydolnością serca (AHF) wciąż budzi kontrowersje. Do 2020 roku nie dysponujemy jednoznacznymi, mocnymi dowodami pozwalającymi na silną rekomendację stosowania tego leku w AHF. Z drugiej strony, unikalne właściwości lewozymendanu, złożony, bardzo korzystny efekt hemodynamiczny wydawały się być obiecującymi przesłankami do stosowania leku w tej grupie pacjentów [29,30,31]. Bez wątpienia, w celu ostatecznego zweryfikowania potencjalnych zalet z zastosowania lewozymendanu w leczeniu AHF, należy przeprowadzić dobrze zaprojektowane badanie kliniczne z bardzo precyzyjnym określeniem grupy badanej, odpowiednim zdefiniowaniem punktów końcowych, a także czasu interwencji i monitorowania terapii, uwzględniających wątpliwości wynikające z dotychczas przeprowadzonych obserwacji.

Pierwsze projekty z zastosowaniem lewozymendanu dotyczyły ustalenia skutecznej i bezpiecznej dawki u chorych z przewlekłą objawową HF w klasie czynnościowej NYHA III/IV. Chorzy otrzymywali dawki od 0,05 do 0,6µg/kg/min., zaś efekt terapii był oceniany poprzez inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne. Rejestracji leku dokonano na podstawie badań, do których włączono ok. 3500 chorych [29].

Badaniami oceniającymi wpływ lewozymendanu na śmiertelność, stopień nasilenia objawów HF, a także czas hospitalizacji, były badania LIDO, RUSSLAN, REVIVE I, REVIVE II oraz SURVIVE [31-37]. Wyniki badań przedstawiono w Tabeli III. Nie są one

niestety jednoznaczne, co znalazło swoje odzwierciedlenie w wytycznych leczenia AHF Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Lek uzyskał rekomendację IIb C: „można rozważyć dożylny wlew z lewozymendanem w celu odwrócenia efektu leków β – adrenolitycznych (LBA), jeśli LBA są uznane za jedną z przyczyn hipotonii i następczej hipoperfuzji” na podstawie konsensusu ekspertów [38].

W badaniu REVIVE II, do którego włączono 600 chorych z AHF i istotnie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory (LV) wykazano korzystny wpływ leku na zmniejszenie objawów HF. Leczenie lewozymedanem jako uzupełnienie standardowej terapii lub skojarzenie z placebo, prowadziło do zmniejszenia objawów zastoju. Podanie leku wiązało się jednak z częstszym występowaniem hipotonii i migotania przedsionków [39]. Ponadto wyniki badania REVIVE II w analizie post-hoc pokazały, że niskie wartości skurczowego (<100mmHg), a także rozkurczowego ciśnienia tętniczego (<60mmHg) są czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu. Należy zauważyć, że w badaniu tym stosowano dawkę nasycającą leku, zwiększającą ryzyko hipotonii [32].

W kolejnym dużym badaniu klinicznym – RUSSLAN – niestety nie prowadzono inwazyjnego monitorowania hemodynamicznego, pozwalającego na obiektywną ocenę układu krążenia. Stosowanie dawki nasycającej u części chorych, z uwagi na hipotonię, generowało konieczność włączenia do leczenia dopaminy. Jednakże w grupie pacjentów leczonych lewozymendanem w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano zmniejszenie śmiertelności oraz redukcję objawów HF. Co nie dziwi, stosowanie wysokich dawek lewozymendanem w porównaniu do placebo wiązało się z częstszym występowaniem hipotonii oraz wtórnym nasileniem niedokrwienia [34].

W badaniu SURVIVE porównywano wpływ lewozymendanem w stosunku do dobutaminy na śmiertelność u chorych z ostrą skurczową HF. Niezależnie od pewnych kontrower-

sji dotyczących profilu rekrutowanych chorych, wyniki wskazują na fakt, że korzyści z zastosowania leku są obserwowane w określonym fenotypie chorych [35].

Jednym z ciekawszych badań oceniających efekt działania lewozymendanu było badanie u chorych z AHF w przebiegu opornego na leczenie wstrząsu kardiogennego, wymagającego zastosowania VA-ECMO. Wyniki tego retrospektywnego, jednośrodkowego badania są niezwykle intrygujące, zwłaszcza, że obserwację prowadzono w 150-osobowej grupie krytycznie chorych pacjentów. Lewozymendan stosowano według odmiennego protokołu: infuzja 0,2µg/kg/min. przez 3,2±2,8 dni, po implantacji VA-ECMO. U chorych leczonych lewozymendanem w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono istotną poprawę LVEF (21,5%±9,1% vs 30,7 %±13,5%; p<0,0001). Terapię pozaustrojową z sukcesem finalizowano częściej u chorych otrzymujących lewozymendan w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (82,4% vs 61,6%; p=0,01), z istotną statystycznie 30-dniową poprawą przeżycia (78,4% vs 49,5%; p=0,02). Niestety, po uwzględnieniu „propensity score–matching analysis” różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej (HR 0,55; 95% CI 0,27-1,10; p=0,09) [40].

W kolejnych latach przeprowadzono bardzo interesujące 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 do placebo, ale także innych leków działających inoaktywnie. Lewozymendan okazał się być lekiem o najkorzystniejszym wpływie na rokowanie spośród wszystkich leków działających inotropowo-dodatnio [29,36,41-43]. Podobnych rezultatów, przemawiających na korzyść lewozymendanu, dostarczyły wyniki badania ALARM-HF. W badaniu tym wykazano istotnie zwiększoną śmiertelność wewnątrzszpitalną w grupie chorych otrzymujących leczenie inotropowe w porównaniu do chorych nie otrzymujących leków z tej grupy (25,9% vs 5,2%; p<0,0001). Analiza

uwzględniająca efekt leków inotropowych wykazała, że leczenie lewozymendanem wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności wewnątrzszpitalnej (HR 0,25; 95% CI 0,07-0,85) [42].

Huang i wsp. dokonali oceny 3052 chorych z 22 badań porównując wpływ lewozymendanu i dobutaminy na redukcję śmiertelności. Autorzy wykazali, że zastosowanie lewozymendanu wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności (19,6% [269/1373] vs 25,7% [328/1,278] HR 0,81 95% CI, 0,70–0,92; p=0,002). Ten korzystny efekt był szczególnie wyrażony w przypadku równoczesnego stosowania beta-adrenolityków (co wynika z odmiennego mechanizmu działania leku) [43].

Landoni i wsp. na podstawie oceny 3350 chorych pochodzących z 27 randomizowanych badań, uwzględniających różnorodne wskazania do terapii, wykazali zmniejszenie ryzyka zgonu w przypadku zastosowania lewozymendanu w porównaniu do grupy kontrolnej: 17,6% (333/1893) vs 22,4% (326/1457) (HR 0,74; 95% CI 0,62-0,89; p=0,001). Stosowanie lewozymendanu, podobnie do wyników innych badań, wiązało się z istotnie częstszym występowaniem hipotonii (część chorych otrzymywała dawkę nasycającą leku).

W kolejnej metaanalizie obejmującej prawie 5500 chorych pochodzących z 45 badań klinicznych i przeprowadzonej przez tę samą grupę badaczy, całkowita śmiertelność u chorych leczonych lewozymendanem w porównaniu do grupy kontrolnej wynosiła 17,4% (507/2915) vs 23,3% (598/2565), (HR 0,80; 95% CI, 0,72-0,89; p=0,001). Dodatkowo u chorych leczonych lewozymendanem zaobserwowano skrócenie czasu hospitalizacji (-1,31; 95% CI, -1,95–-0,31; p = 0,007) [44-46].

Belletti i wsp. przeprowadzili bardzo ciekawą analizę oceniającą wpływ na śmiertelność stosowania leków inotropowych oraz wazopresyjnych. Spośród 48 randomizowanych badań klinicznych autorzy wykazali, że zastosowanie lewozymendanu wiązało się z istot-

nym zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR 0,80; 95% CI 0,68-0,94; p=0,008) [29,36]. Niestety, metaanaliza Kostera i wsp. obejmująca 6688 chorych z 49 badań nie potwierdziła jednoznacznie tak korzystnego wpływu stosowania lewozymendanu na śmiertelność [29,47].

Ribeiro i wsp. na podstawie danych pochodzących z 19 badań wykazał różnicę w śmiertelności ogólnej pomiędzy grupą leczoną lewozymendanem i placebo, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej (HR 0,87; 95%CI, 0,65-1,18). Także porównanie z dobutaminą w 10 badaniach dotyczących 2067 chorych), nie wykazało istotnej statystycznie różnicy (HR 0,87; 95% CI, 0,75–1,02). Korzyść z leczenia lewozymendanem w porównaniu do placebo i dobutaminy odnotowano w skróceniu czasu trwania hospitalizacji (odpowiednio o 2,27 dnia i 2,30 dnia; p< 0,05) [29,48].

Delaney i wsp. poddali ocenie 3650 chorych z 19 badań, nie wykazując istotnego zmniejszenia śmiertelności w porównaniu do placebo (HR 0,83; 95% CI 0,62-1,10; p=0,2). Co ciekawe, różnicę taką wykazano na korzyść lewozymendanu w porównaniu do dobutaminy (HR 0,75; 95% CI, 0,61-0,92; p=0,005). Zastosowanie lewozymendanu prowadziło do większej poprawy parametrów hemodynamicznych w porównaniu do placebo i dobutaminy [29,49].

Grupa badaczy Gong i wsp. na podstawie analizy 5349 chorych z 25 badań wykazała redukcję śmiertelności w grupie leczonej lewozymendanem w porównaniu do grupy kontrolnej: 17,1% vs 20,8% (HR 0,84; 95% CI, 0,75–0,94). W porównaniu do dobutaminy leczenie lewozymendanem wiązało się z istotną redukcją śmiertelności (HR 0,86; 95% CI, 0,76–0,97; p=0,02). Także w porównaniu do placebo śmiertelność długoterminowa (6-miesięczna) była niższa u chorych leczonych lewozymendanem (HR 0,34; 95% CI, 0,15–0,76; p=0,009). Ta metaanaliza wykazała także korzystny wpływ lewozymendanu na śmiertelności krótkoterminową. Dodatkowo wykazano, że wlew leku prowadził do istotnej poprawy parametrów hemodynamicznych i echokardiograficznych. Jednak w grupie leczonej lewozymendanem reje-

strowano częściej hipotonię, ekstrasystolię komorową i migrenowe bóle głowy. Oceniając wyniki, należy mieć na uwadze wpływ na wynik dwukrotnego wykorzystania wyników badania SURVIVE w tej analizie [29,50,51].

Różnice wyników omówionych badań klinicznych i metaanaliz w dużym stopniu są konsekwencją zróżnicowania 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.

4. Lewozymendan u pacjentów z zaawansowaną, ciężką, przewlekłą niewydolnością serca

Badania dotyczące pacjentów z niewydolnością serca, którym podawano lewozymendan w sposób powtarzalny obejmują przede wszystkim badanie LAICA [52], LION-HEART [53] i LEVOREP [54] (Tabela IV). Badania różniły się zarówno sposobem podawania leku jak i punktami końcowymi badania. W badaniu LAICA lewozymendan podawano w 24-godzinnym wlewie z szybkością $0,1 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ co 30 dni przez 12 miesięcy. Badacze ocenili śmiertelność, zmianę w klasie czynnościowej NYHA, zmianę stężenia peptydów natriuretycznych (NT-proBNP) oraz poprawę jakości życia po 1, 6 i 12 miesiącach w grupie 97 chorych zrandomizowanych 2:1. Założenia badania osiągnięto jedynie w ocenie miesięcznej oraz 6-miesięcznej. W badaniu LION-HEART lek podawany był podobnej liczbie grupie pacjentów, ale jedynie przez 6 h, natomiast z większą częstotliwością: co 2 tygodnie przez 12 tygodni. W odróżnieniu od poprzedniego badania, po 12 miesiącach obserwowano znaczną redukcję rehospitalizacji, poprawę jakości życia oraz obniżenie stężenia NT-proBNP w grupie otrzymującej lek. Ostatnim godnym uwagi badaniem oceniającym skuteczność „repetitive use” jest LEVOREP, w którym przebadano 120 pacjentów: 63 w grupie lewozymendanu vs. 57 w grupie placebo. W tym przypadku stosowano 6-godzinny wlew poprzedzony bolusem, co 2 tygodnie, przez 6 tygodni. Po upływie 24 tygodni zanotowano redukcję występowania

niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie otrzymującej lewozymendan. Założenie 20% poprawy w teście 6-minutowego marszu oraz 15% poprawy w KCCQ nie osiągnięło niestety istotności statystycznej. Zauważalna była tendencja do zmniejszenia liczby hospitalizacji u pacjentów poddanych leczeniu. W dalszym ciągu potrzebna jest długofalowa, kilkuletnia obserwacja, większa grupa włączonych pacjentów, ujednolicony protokół podawania lewozymendanu uwzględniający jego farmakodynamikę, działania niepożądane oraz kompleksową ocenę kliniczną pacjentów, włącznie z dokładną oceną echokardiograficzną i hemodynamiczną, co oddałoby pełen obraz skuteczności i profilu działania lewozymendanu.

5. Lewozymendan - opcja terapeutyczna dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

Lewozymendan jako lek zwiększający wrażliwość miofibrylli na wapń stanowi wyjątkową opcję terapeutyczną dla pacjentów z ostrą niewyrównaną niewydolnością serca [31,35,55,56]. Jego właściwości przeciwzapalne i przeciwapoptotyczne mogą przynosić dodatkowe korzyści kliniczne, szczególnie w warunkach niedokrwienia miokardium [57-61]. W kilku badaniach eksperymentalnych wykazano, że lewozymendan hamuje agregację płytek krwi [62-65], natomiast jego działanie kardioprotekcyjne obserwowano głównie w badaniach klinicznych [66,67,34]. Z uwagi na złożony mechanizm działania, w tym efekt kardioprotekcyjny i przeciwapagregacyjny, zastosowanie tego leku może być szczególnie korzystne w przypadku ACS, zapobiegając występowaniu AHF spowodowanej zwiększoną sztywnością ściany serca, ogłuszeniem, mniejszą kurczliwością i mechanicznymi powikłaniami zawału [68-72].

Niestety przeprowadzono jedynie nieliczne badania z zastosowaniem lewozymendanu w ostrym zawałe mięśnia sercowego bez HF - jako terapią zapobiegawczą. Co więcej, nie opublikowano żadnego takiego badania z klinicznym punktem końcowym.

W eksperymentalnym badaniu na zwierzętach podawanie doustnego lewozymendanu powodowało zmniejszenie obszaru objętego zawałem w porównaniu z grupą kontrolną ($12 \pm 13\%$ vs $27 \pm 15\%$ LV, $p=0,03$). Stosowanie lewozymendanu wiązało się z mniejszą objętością końcowo-rozkurczową (EDV) i objętością końcowo-skurczową (ESV), niż w grupie kontrolnej (EDV 161 ± 29 mL vs 245 ± 84 mL; $p=0,06$; ESV 81 ± 18 mL vs 149 ± 67 mL; $p=0,03$), a ponadto zarysowała się tendencja do wyższej LVEF w grupie leczonej aktywnie (LVEF $50 \pm 6\%$ vs $41 \pm 8\%$, $p=0,06$) [73].

De Luca i wsp. [24] opisali efekt działania lewozymendanu w porównaniu do placebo u 52 kolejnych pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego ściany przedniej. Po 24 h od pierwotnej angioplastyki zaobserwowano lepszą funkcję rozkurczową LV u pacjentów leczonych lewozymendanem.

W innym małym badaniu Sonntag i wsp. [23] oceniali funkcję skurczową LV u 24 pacjentów z ACS leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej. Po zastosowaniu lewozymendanu ($n=16$) liczba segmentów hipokinetycznych spadła, z $8,9 \pm 0,9$ do $6,5 \pm 1,1$, natomiast w grupie placebo ($n=8$) odnotowano wzrost liczby segmentów hipokinetycznych z $7,8 \pm 1,0$ do $8,5 \pm 1,1$ ($p=0,016$). Ponadto lewozymendan powodował zmniejszenie pola powierzchni ciśnienie-objętość LV ($p=0,001$), ciśnienia końcowo-skurczowego LV ($p=0,002$) oraz wskaźnika objętości LV ($p < 0,001$), jednak nie odnotowano zmiany wskaźnika ciśnienie-objętość w końcowej fazie skurczu LV. 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 [23].

Dostępnych jest więcej dowodów klinicznych dotyczących wpływu lewozymendanu na AHF pojawiającą się jako powikłanie ACS [74,75].

Występowanie AHF u pacjentów z ACS zdecydowanie pogarsza ich rokowanie [74,76]. Stosowanie tradycyjnych leków inotropowych, takich jak agoniści receptora β -

adrenergicznego lub inhibitory fosfodiesterazy jest związane ze zwiększonym wewnątrzkomórkowym stężeniem wapnia i w konsekwencji powoduje zwiększone zapotrzebowanie na tlen. Taka sytuacja ma miejsce w przebiegu ostrego niedokrwienia, co prowadzi do zwiększenia śmiertelności w tej grupie pacjentów [76,42].

Natomiast lewozymendan, jako środek uwrażliwiający na wapń, poprawia kurczliwość mięśnia sercowego bez zwiększania wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i zapotrzebowania na tlen, co może dawać potencjalne korzyści w tej szczególnej sytuacji klinicznej [77]. Niestety istniejące 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 tej sytuacji metaanalizy mogą dostarczyć ważnych informacji klinicznych.

W metaanalizie opublikowanej przez Shang i wsp. [74] sprawdzano, czy lewozymendan jest związany z lepszymi wynikami w porównaniu z jakąkolwiek terapią alternatywną stanowiącą grupę kontrolną. Brano pod uwagę badania niezależnie od stosowanych dawek i czasu podawania leków u pacjentów z AHF, w tym ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu ACS. W analizie uwzględniono ogółem 1065 pacjentów: 680 leczonych lewozymendanem i 385 otrzymujących terapię alternatywną, z dziewięciu badań spełniających kryteria włączenia. W sześciu badaniach lewozymendan porównywano z placebo, w dwóch z dobutaminą i w jednym z enoksymonem. Metaanaliza wykazała, że lewozymendan jest związany ze zmniejszoną śmiertelnością całkowitą (RR 0,73, 95% CI 0,58–0,92, $p=0,006$), zmniejszonym ryzykiem pogorszenia HF (RR 0,37, 95% CI 0,17–0,77, $p=0,008$), a jednocześnie wykazano poprawę parametrów hemodynamicznych: spadek PCWP (-5,56, 95% CI -7,66 do -3,46, $p=0,00001$); spadek SVR (-402,98, 95% CI od -51,34 do -294,62, $p=0,00001$); wzrost CI (0,49, 95% CI 0,35–0,64, $p=0,00001$). Korzystne działanie lewozymendanu nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem hipotonii. Autorzy zasugerowali,

że lewozymendan powinien być zalecany do rutynowego stosowania u pacjentów z ostrą niewydolnością serca w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego [74].

W metaanalizie opublikowanej przez Fang i wsp. [75] oceniano działanie lewozymendanu w porównaniu z jakąkolwiek inną terapią u 648 pacjentów ze wstrząsem kardiogenym komplikującym zawał mięśnia sercowego, w 13 badaniach klinicznych, w tym w 5 badaniach randomizowanych. Z uwagi na małą bezwzględną liczbę odnotowanych zgonów, będących pierwotnym punktem końcowym, różnica pomiędzy mniejszą numerycznie śmiertelnością w grupie lewozymendanu: 68 spośród 187 (36%), w porównaniu z grupą kontrolną: 121 spośród 270 (53%) nie była istotna (RR 0,82, 95% CI 0,65-1,01, $p=0,07$). Z drugiej jednak strony, stwierdzono poprawę w zakresie kilku wtórnych punktów końcowych odzwierciedlających funkcję serca. CI był wyższy u pacjentów leczonych lewozymendanem (0,17, 95% CI 0,06-0,29, $p=0,003$), podobnie jak LVEF (1,43, 95% CI 1,03-1,83, $p < 0,00001$), natomiast ESV LV była niższa w grupie lewozymendanu w porównaniu z grupą kontrolną (-6,18, 95% CI -9,94 do -2,42; $p=0,001$).

Pomimo ograniczonych danych, dostępne dowody medyczne wspierają celowość stosowania lewozymendanu u pacjentów z AHF, w tym ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu ACS. Można oczekiwać, że zastąpienie agonistów receptorów β -adrenergicznych lub inhibitorów fosfodiesterazy lewozymendanem przyniesie poprawę funkcji serca oraz lepsze wyniki kliniczne w tej grupie pacjentów.

6. Lewozymendan w prawokomorowej niewydolności serca

Prawokomorowa niewydolność serca jest bardzo często wtórna do dysfunkcji LV. W wyniku wzrostu ciśnienia w łożysku płucnym dochodzi do rozwoju wtórnego nadciśnienia płucnego. Do rzadszych przyczyn izolowanej niewydolności RV należy zawał prawej komory serca, czy arytmogenna dysplazja prawej komory. Szczegółowa klasyfikacja nadciśnienia płucnego została opisana w oddzielnym rozdziale [78,79].

Znaczna odmienność anatomiczna i funkcjonalna RV w porównaniu do LV powoduje, że leczenie niewydolności prawokomorowej jest dużym wyzwaniem. W niewydolności lewokomorowej z upośledzoną funkcją skurczową częstość występowania upośledzenia funkcji RV wynosi blisko 50%: od 16% u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną do 65% z kardiomiopatią rozstrzeniową. Jak wynika z danych statystycznych, pojawienie się objawów prawokomorowej niewydolności serca u osób hospitalizowanych z powodu AHF związane jest z dwukrotnie większym ryzykiem zgonu, pilnego przeszczepu serca lub koniecznością zastosowania mechanicznego wspomaganie krążenia. W przypadku przewlekłej niewydolności prawokomorowej, pojawienie się objawów jest czynnikiem istotnie obciążającym rokowanie, niezależnie od przyczyny ją wywołującej. Odległe ryzyko zgonu wzrasta 3-krotnie u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i powiększeniem prawej komory [80].

Wyróżnia się 3 mechanizmy prowadzące do prawokomorowej niewydolności serca:

- przeciążenie ciśnieniowe: w przebiegu nadciśnienia płucnego, zwężenia zastawki tętnicy płucnej lub drogi odpływu prawej komory;
- przewlekłe przeciążenie objętościowe: w niedomykalności zastawki tętnicy płucnej, istotnym objętościowo przecieku lewo-prawym, ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej;
- mechanizm restrykcji: w tamponadzie osierdzia, zaciskającym zapaleniu osierdzia, naciekaniu /włóknieniu mięśnia prawej komory.

Objawy kliniczne zależą od dynamiki procesu. Dla ostrej niewydolności prawokomorowej charakterystyczne są objawy hipoperfuzji obwodowej: hipotonia, wstrząs kardiogeny. W niewydolności przewlekłej dominują objawy zastoju obwodowego wynikającego z obec-

ności podwyższonego ciśnienia w żyłach systemowych i zmniejszonego rzutu serca, czego wynikiem jest rozwój zespołu sercowo-nerkowego typu 2 i zespołu sercowo-wątrobowego.

Wydaje się, że lewozymendan może mieć zastosowanie w prawokomorowej niewydolności serca, z uwagi na poprawę czynności skurczowej i rzutu prawej komory, efekt rozkurczowy dotyczący tętnic i żył płucnych, kardioprotekcję i redukcję przerostu [81]. Ponadto lek poprawia parametry hemodynamiczne (wzrost pojemności minutowej serca, objętości wyrzutowej, obniża ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, średnie ciśnienie krwi, średnie ciśnienie w prawym przedsionku oraz całkowity opór obwodowy). Poprzez poprawę krążenia trzewnego, wtórnie obserwuje się również poprawę funkcji nerek [82].

Brak jest badań klinicznych oceniających wpływ lewozymendanu na izolowaną prawokomorową niewydolność serca. Dane, które wskazują na potencjalne korzyści pochodzą z nielicznych opisów przypadków klinicznych [83]. Aktualnie dysponujemy randomizowanymi badaniami przeprowadzonymi na niewielkiej grupie pacjentów, oceniającymi wpływ leku na niewydolność prawej komory serca wynikającą z niewydolności lewokomorowej. W ramach badania klinicznego podawano 24h wlew lewozymendanu lub placebo u 54 chorych z zaawansowaną prawokomorową niewydolnością serca (NYHA III-IV, LVEF-35%) i obserwowano poprawę echokardiograficznych parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej prawej komory serca, redukcję ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawę stanu neurohormonalnego [84]. Podobne badania prospektywne wykazały poprawę funkcji skurczowej RV, redukcję obciążenia następczego oraz poprawę kliniczną [85-87]. Poelz i wsp. podawali lewozymendan 18 pacjentom z ostrą prawokomorową niewydolnością serca oraz $LVEF \leq 30\%$, $CI \leq 2,5L/min./m^2$, ciśnieniem w prawym przedsionku ≥ 10 mmHg i PAWP ≥ 15 mmHg. Obserwowali poprawę kurczliwości RV bez wpływu na jej obciążenie następcze [88]. W badaniu na grupie 40 pacjentów z ostrą dekompenzacją lewokomorową i umiarkowaną/ciężką prawokomorową dysfunkcją, Ylimaz i wsp. oceniali 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 obserwowano jedynie w ramieniu z lewozymendanem [89].

Reasumując, lek pierwotnie zalecany w leczeniu dekompensacji przewlekłej lewokomorowej niewydolności serca, dzięki swojemu działaniu plejotropowemu, znalazł zastosowanie w innych obszarach terapeutycznych. Wydaje się, iż z uwagi na korzystny wpływ na parametry krążenia płucnego, pod postacią poprawy funkcji prawej komory serca, jej czynności skurczowej, obniżenia ciśnienia płucnego i wreszcie poprawy klinicznej, lewozymendan powinien być rozważany jako cenny lek w terapii prawokomorowej niewydolności krążenia.

7. Lewozymendan w tętniczym nadciśnieniu płucnym

Nadciśnienie płucne (PH) jest stanem hemodynamicznym o różnej etiologii. Niezależnie od przyczyny PH jest definiowane jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP), ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawego serca [90]. Na podstawie ciśnienia napełniania lewej komory określanego przez końcoworozkurczowe ciśnienie w lewej komorze (LVEDP) lub PAWP wyróżnione zostały podtypy hemodynamiczne nadciśnienia płucnego – przedwłośniczkowe PH (PAWP ≤ 15 mm Hg) i pozawłośniczkowe PH (PAWP >15 mm Hg). Ponadto, na podstawie charakterystyki klinicznej, obrazu patomorfologicznego, zaburzeń hemodynamicznych i strategii leczenia, WHO wyróżniła pięć zasadniczych grup klinicznych PH: tętnicze nadciśnienie płucne (PAH), nadciśnienie płucne związane z chorobą lewego serca (PH-LHD), nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji, przewlekłe zatorowo-zakrzepowe nadciśnienie płucne (CTEPH) oraz nadciśnienie płucne o niewyjaśnionej lub wieloczynnikowej etiologii. Najbardziej rozpowszechnioną formą PH jest PH związane z chorobami lewego serca (PH-LHD, *pulmonary hypertension in left heart disease*), stanowiąc 65–80% przypadków. Tęt-

nicze nadciśnienie płucne (PAH) jest rzadkim stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH ($mPAP > 25\text{mmHg}$, $PAWP < 15\text{mmHg}$) i naczyniowym oporem płucnym > 3 jednostek Wooda (WU), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH: chorób płuc, nadciśnienia zatorowo-zakrzepowego-CTEPH i innych rzadszych przyczyn [90,91]. PAH obejmuje grupę schorzeń o podobnym obrazie patologicznym naczyń tętnicznych krążenia płucnego i przebiegu klinicznym. Może być idiopatyczne (IPAH), wrodzone (HPH) lub związane z innymi jednostkami chorobowymi jak choroby tkanki łącznej, wrodzone przeciekowe wady serca, nadciśnienie wrotne, zakażenie HIV, niektóre leki anorektyczne i inne rzadsze przyczyny. W PAH zasadniczym celem terapii pozostają zmienione tętnice płucne, podczas gdy w pozostałych grupach PH zasadnicze znaczenie w początkowym okresie odgrywa eliminacja wyjściowej przyczyny.

Niezależnie od typu PH istotna jest prewencja i leczenie dysfunkcji RV pozostającej głównym predyktorem złego rokowania [92]. W tym zakresie potencjalnie korzystne cechy prezentuje lewozymendan. Wazodylatacja krążenia płucnego 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 pomiędzy prawą komorą a krążeniem płucnym (*ventriculovascular coupling*). Poprzez otwarcie mitochondrialnych ATP-zależnych kanałów potasowych lek zmniejsza wrażliwość na niedokrwienie przeciążonej RV [93]. W badaniach randomizowanych u chorych z lewokomorową niewydolnością serca w porównaniu do placebo potwierdzono korzystny hemodynamiczny efekt lewozymendanu w zakresie krążenia płucnego i RV z redukcją parametrów takich jak PCWP, mPAP, PVR ($p < 0,001$), średnie ciśnienie w prawym przedsionku, poprawą kurczliwości RV. Efekt obecny był po 6h od rozpoczęcia podawania leku, przy czym nie obserwowano tolerancji w zakresie w/w efektów w ciągu 48h [30,84,86].

Na wielu modelach zwierzęcych wykorzystujących wazokonstrykcję naczyń płucnych po podaniu leku, wykazano poprawę w zakresie parametrów PH i związanej z nim niewydolności RV: spadek mPAP, PVR, spadek obciążenia wstępnego i następczego RV, z poprawą kurczliwości oraz wspomnianej interakcji sercowo naczyniowej pomiędzy RV i krążeniem płucnym, a także zmniejszenie aktywacji neurohormonalnej. Obserwowano prewencyjny wpływ leku zapobiegający rozwojowi niewydolności RV. U zwierząt z indukowanym tromboksanem PAH zaobserwowano redukcję PVR i zależną od dawki leku dylatację tętnic płucnych niwelowaną przez blokery kanałów potasowych ATP-zależnych [94]. W innych licznych 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 [22,95-99]. Co ciekawe spadku PVR nie obserwowano u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem płucnym [100]. W badaniach na szczurach z PAH uzyskanym pod wpływem monokrotaliny (alkaloid pirolizydynowy wywołujący zmiany typu *vasculitis* w krążeniu płucnym) w podgrupie zwierząt otrzymujących lewozymendan zaobserwowano hamujący wpływ leku na remodeling naczyń płucnych w tym proliferację mięśni gładkich błony środkowej oraz redukcję przerostu mięśnia prawej komory [101]. W kolejnych badaniach, w których podawano inhibitor receptora VEGF, wywołujący w krążeniu płucnym zmiany analogiczne do PAH u ludzi, w grupie zwierząt randomizowanych do lewozymendanu obserwowano korzystny efekt wazodylacyjny w zakresie tętnic płucnych, poprawę funkcji skurczowej RV, bez zwiększenia wydatku tlenowego, a także poprawę interakcji sercowo-naczyniowej, prewencję przerostu i niewydolności RV, zahamowanie zmian proliferacyjnych w tętnicach płucnych, zahamowanie aktywacji neurohormonalnej [102,81].

Wyniki w/w badań eksperymentalnych oraz badań u chorych z lewokomorową niewydolnością serca wskazujących na korzystne działanie leku w zakresie parametrów krążenia

płucnego oraz towarzyszącej niewydolności RV, uzasadniają podjęcie prób klinicznych zastosowania leku w PAH. W chwili obecnej dane jednak pozostają ograniczone. W kontrolowanym badaniu z placebo u 28 pacjentów z nadciśnieniem płucnym PH o różnej etiologii, w tym PAH (n=8), LHDPH (n=17), CTEPH (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 12ug/kg/10min., a następnie kontynuowano wlew 0,1ug/kg/min. przez 50min. Ostatecznie dawka była podwojona lub utrzymywana w zależności od tolerancji leku z kontynuacją wlewu przez kolejne 23h. Kolejne infuzje 0,2ug/kg/min. przez 6h były powtarzane co 2 tygodnie; łącznie 5 podań leku. Lewozymendan spowodował istotną redukcję oporu płucnego i mPAP, z efektem utrzymującym się w trakcie obserwacji 2-miesięcznej [103]. Podobnie korzystny efekt obserwowano w badaniu prospektywnym, do którego włączono 9 pacjentów z IPAHA w klasie funkcjonalnej III/IV z ciężką dysfunkcją RV w przebiegu IPAHA. Lewozymendan podawany w 24h infuzji dożylniej spowodował istotną redukcję sPAP, mPAP, oporu płucnego, średniego ciśnienia w prawym przedsionku, zmniejszenie aktywacji neurohormonalnej, poprawę stanu funkcjonalnego, utrzymującą się w okresie 12 tygodni po zakończeniu podaży leku [104]. W prospektywnym badaniu open-label, do którego włączono 45 chorych hospitalizowanych z PH przedwłośniczkowym i towarzyszącą ostrą niewydolnością prawokomorową, u których stosowano dożylny wlew lewozymendanu 0,05–0,1ug/kg/min. do łącznej dawki 12,5mg, uzyskano istotną poprawę parametrów funkcjonalnych (klasa WHO, zmniejszenie duszności w skali Borga), a także celów drugorzędowych (spadek NTproBNP, poprawa dystansu testu 6min. chodu) oraz regresję parametrów dysfunkcji RV w badaniu echokardiograficznym, przy dobrej tolerancji leku [105]. W opisach przypadków u pacjentów z IPAHA, niewydolnością RV i negatywnym testem rozkurczowym, a także w PAHA po korekcji wady wrodzonej również z negatywnym testem rozkurczowym, stwierdzono paradoksalny wzrost ciśnienia płucnego po

podaniu lewozymendanu, prawdopodobnie związany z brakiem odpowiedzi naczyniowej wskutek utrwalonego oporu naczyniowego przy uzyskanej poprawie funkcji skurczowej RV [106,107].

Podsumowując, na podstawie dostępnych wyników badań należy stwierdzić, że pomimo obiecujących przesłanek z badań eksperymentalnych wynikających z korzystnego efektu hemodynamicznego leku, w chwili obecnej brak jest wystarczająco silnych dowodów klinicznych pozwalających na uzgodnienie rekomendacji zastosowania lewozymendanu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Lek wymaga dalszej oceny w badaniach randomizowanych optymalnie wykorzystujących cewnikowanie prawego serca. Uzasadnione może być zastosowanie leku w wybranych przypadkach PAH ze współistniejącą niewydolnością prawej komory serca, szczególnie u chorych wymagających leków inotropowych, po analizie korzyści i ryzyka, przy czym należy zachować ostrożność u chorych z PAH i ujemną próbą rozkurczową.

8. Lewozymendan w kardiologii

Pacjenci poddawani zabiegom kardiologicznym mają podwyższone ryzyko powikłań pooperacyjnych związanych w dużej mierze z zespołem małego rzutu serca. Wynika to przede wszystkim z istniejącej przed operacją choroby serca, a także upośledzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej oraz często prawej komory serca. Jednocześnie zabieg kardiologiczny związany jest z planowym okresem niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego, co, pomimo stosowania różnych metod ochrony śródoperacyjnej, 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, ale może również skutkować trwałym uszkodzeniem kardiomiocytów. Zarówno odwracalne ogłuszenie, jak i apoptoza skutkują zespołem

małego rzutu, który często prowadzi do objawów wstrząsu, niewydolności wielonarządowej i zgonu pacjenta.

Fakt, że uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne w trakcie zabiegu operacyjnego jest przewidywane i planowane pozwala na zastosowanie metod ochrony mięśnia sercowego. Najczęściej stosowaną obecnie jest zatrzymanie kardioplegiczne, które pomimo, iż wydaje się wystarczające w większości sytuacji klinicznych, nie zapewnia jednak całkowitej ochrony. Dlatego też wciąż poszukuje się nowych metod kardioplegii i kardioprotekcji. Duże nadzieje wiązano z stymulacją naturalnych mechanizmów ochronnych związanych z hartowaniem przez niedokrwienie. Niestety, liczne próby zastosowania tej metody oraz hartowania na odległość i hartowania farmakologicznego, choć udane w małych próbach klinicznych, nie znalazły potwierdzenia w dużych badaniach i nie doczekały się szerszego zastosowania w praktyce. Jednym z istotnych ograniczeń był fakt szeregu działań ubocznych używanych do tego celu w dużych dawkach leków, takich jak adenozyne czy diazoksyd.

Lewozymendan wydaje się być lekiem idealnie stworzonym do zastosowania w kardiologii. Łączy on bowiem cechy inodilatatora ze zdolnością wzbudzania hartowania [25,68]. Już sam fakt, że mechanizm działania lewozymendanu jest odmienny od innych znanych leków inotropowych, czyni go interesującym dodatkowym narzędziem dla kardiologa. Szczegółowy ochronny i unikalny mechanizm działania leku został opisany w rozdziale dotyczącym farmakokinetyki i farmakodynamiki leku. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzanych na modelu zwierzęcym lewozymendan zwiększał inotropizm i lusitropizm serca, z jednoczesnym istotnym wzrostem przepływu wieńcowego i minimalnym wzrostem konsumpcji tlenu [108]. W efekcie stosunek zużycia tlenu VO_2 do dP/dt malał, w przeciwieństwie do efektu milrynonu, który również poprawiał przepływ wieńcowy, ale wzrost zużycia tlenu był na tyle duży, że stosunek VO_2 do dP/dt istotnie rósł. [108]. Taka charakterystyka działania lewozymendanu czyni go idealnym lekiem o efekcie inotropowo-dodatnim u

pacjentów z deficytem ukrwienia i utlenowania mięśnia sercowego, a więc z chorobą wieńcową, czy z długim tlenowym we wczesnym okresie po operacji kardiologicznej.

Jak wiadomo lek jest silnym aktywatorem mitochondrialnych kanałów $K_{(ATP)}$ uznawanych za wspólną końcową drogę bodźców wywołujących hartowanie niedokrwieniem [109,110]. W modelu niedokrwienia i reperfuzji serca królika w preparacie Langendorffa hartowanie lewozymendanem zmniejszało strefę zawału serca w podobnym stopniu co hartowanie niedokrwieniem [111]. W izolowanym pracującym sercu świnki morskiej zarówno prejak i post kondycjonowanie lewozymendanem zmniejszało obszar zawału w stopniu zbliżonym do hartowania niedokrwieniem. Jednak najlepszy efekt obserwowano stosując „pretreatment” lewozymendanem. Powyższe działania ochronne związane były z aktywacją szlaku kinaz RISK [112]. Podobny efekt obserwowano w ludzkich kardiomiocytach w modelu izolowanego uszka przedsionka [113]. Niewielkie badania kliniczne i metaanaliza wskazują, że zastosowanie lewozymendanu może skutkować uwolnieniem mniejszej ilości troponiny po operacji kardiologicznej [67].

Przeprowadzono ponad 25 randomizowanych badań klinicznych z udziałem w sumie 1600 pacjentów, w celu oceny zastosowania lewozymendanu w kardiologii. Metaanaliza wskazuje na zmniejszenie śmiertelności okołoperacyjnej u pacjentów otrzymujących lewozymendan z ilorazem szans (OR) na poziomie około 0,65 [46,114,115]. Trzeba jednak przyznać, że badania przemawiające na korzyść stosowania leku są mniej liczne i pochodzą sprzed 2015 roku, podczas gdy większe badania randomizowane ostatnich lat: CHEETAH, LEVOCTS i LICORN, przyniosły wyniki negatywne. Przyczyną takiego stanu rzeczy może być stosowanie w starszych badaniach wysokich dawki lewozymendanu, najczęściej poprzedzonych bolusem, którego dla unikania hipotensji nie stosowano w badaniach późniejszych [114]. Po drugie, wydaje się, że spodziewane korzyści wykraczające poza działanie inotropowe, a związane z potencjalnym efektem kardioprotekcyjnym, wymagają jego zastosowania

przed zabiegiem operacyjnym [116] (minimum 4h przed zabiegiem) [11]. Wreszcie wydaje się, że korzyści z zastosowania leku (zmniejszona śmiertelność) odnoszą pacjenci z obniżoną EF [115,116].

Pierwsze, duże, negatywne randomizowane badanie kliniczne zastosowania lewozymendanu w kardiochirurgii (CHEETAH) objęło grupę 506 pacjentów, których kryteria włączenia obejmowały EF<25%, konieczność stosowania kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP) przed operacją, a także zapotrzebowanie na IABP lub wysokie dawki leków inotropowych po zabiegu [117]. W praktyce 77% pacjentów otrzymało w grupie zrandomizowanej do lewozymendanu stosunkowo niską dawkę - średnio $0,066 \pm 0,031$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. przez ok. 33h. Poza tym mediana frakcji wyrzutowej włączonych pacjentów wynosiła 50%, a u 3/4 była wyższa od 40%. Podana dawka była na tyle nieefektywna w stosunku do leczenia klasycznego i placebo, że trudno dopatrzeć się jakichkolwiek różnic w danych hemodynamicznych pacjentów pomiędzy grupą, która otrzymała lewozymendan a grupą placebo.

W tym samym czasie ukazały się wyniki badania LEVO-CTS, które w założeniu stosowało lewozymendan przed zabiegiem operacyjnym [118]. W badaniu zrandomizowano ponad 800 pacjentów z EF < 35% podając bolus $0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. przez 60min., a następnie wlew $0,1$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. przez kolejne 23h. Początek podawania leku przypadał średnio 20 min. przed operacją. W świetle przytoczonych wyżej danych farmakokinetycznych [11] trudno uznać takie postępowanie za skuteczne w aspekcie efektu kardioprotekcyjnego. W badaniu oceniano 2 złożone punkty końcowe obejmujące zgon, konieczność zastosowania terapii nerkowej, zawał i użycie wspomaganie mechanicznego. Wynik badania był negatywny. Warto jednak sięgnąć do załącznika publikacji, by odnotować istotną statystycznie interakcję wyników z EF, wskazującą na potencjalną korzyść z zastosowania lewozymendanu u pacjentów z EF< 25%. Należy również zauważyć, że pacjenci, którzy otrzymali lewozymen-

dan, statystycznie rzadziej wykazywali cechy zespołu małego rzutu czy potrzebowali leków inotropowych po 24h od operacji.

W badaniu Levina i wsp. 250 pacjentów z $EF < 25\%$ (średnia 18%) randomizowano do przedoperacyjnego podania lewozymendanu lub placebo [119]. Lek podawano 24h przed operacją stosując bolus $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ przez 60min., a następnie wlew $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ przez 23h. Badanie to dało wynik jednoznacznie pozytywny nie tylko gdy chodzi o hemodynamikę, ale również śmiertelność, zespół małego rzutu, SIRS, czy częstość występowania migotania przedsionków.

Na koniec krótki komentarz na temat negatywnego badania LICORN, w którym włączono ponad 300 pacjentów z $EF < 40\%$ do lewozymendanu lub placebo podanego przez 24h po indukcji znieczulenia (zbyt późno dla wywołania kardioprotekcji) [120]. W badaniu punktem końcowym był zespół małego rzutu, a dla wyznaczenia liczebności grupy przyjęto, że lewozymendan obniży częstość jego występowania z 65% w grupie placebo do 50% (moc badania 80% przy alfa 5%). W badaniu obserwowano 60% przypadków zespołu małego rzutu w grupie placebo i 50% w grupie lewozymendanu, co stanowiło różnicę nieznamiennej statystycznie. Biorąc po uwagę niższy niż założono odsetek pacjentów z zespołem małego rzutu w grupie placebo badanie uznać należy za posiadające zbyt małą moc dla wykrycia rzeczywistej różnicy.

Podsumowując, lewozymendan jest unikalnym inodilatorem posiadającym udokumentowane działanie kardioprotekcyjne u pacjentów poddawanych operacjom kardiologicznym. Szereg danych wskazuje, że zastosowany przed zabiegiem kardiologicznym może poprawiać wyniki leczenia pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją lewej komory serca. Aktualnie w praktyce klinicznej lek stosujemy u pacjentów z $EF < 25\%$ oraz tych, u których spodziewamy się trudności z założeniem IABP. Dla uzyskania efektu kardioprotekcyjnego lewozymendan powinien być podawany we wlewie na co najmniej 4h przed zabie-

giem. W praktyce wlew rozpoczynamy w przeddzień operacji. Stosowanie lewozymendanu po operacji kardiochirurgicznej jako ratunkowego leku ostatniego wyboru u pacjentów z małym rzutem jest nieskuteczne.

9. Lewozymendan w kardioanestezjologii

Zmorą opieki pooperacyjnej jest okołoperacyjny zespół małego rzutu serca. Powikłanie dotyczy 3-14% operowanych chorych, śmiertelność wzrasta 15-to krotnie. Obraz jest dość typowy. Po zakończeniu krążenia pozaustrojowego serce nie podejmuje wydolnej hemodynamicznie pracy, dawki amin katecholowych są systematycznie eskalowane.

Zatrzymaniem błędnego koła następstw małego rzutu jest prewencja niewydolności serca we wczesnym okresie pooperacyjnym. Być może taką możliwość daje terapia lewozymendanem. Nie udowodniły tego duże wieloośrodkowe badania o akronimach CHEETAH, LICORN, LEVO-CTS [117,118,121]. Wyniki cytowanych badań oraz wszystkie ważniejsze publikacje dotyczące zastosowania lewozymendanu w kardiochirurgii zostały przedyskutowane przez ekspertów w dziedzinie kardioanestezji z 8 krajów Europy przy okazji spotkania w Berlinie (EACTA 2017) [122]. Konsylium Ekspertów wydało werdykt oceniający lewozymendan jako lek bezpieczny i skuteczny u pacjentów poddawanych operacjom serca u których przewiduje się konieczność zastosowania katecholamin. Uznano, że hipotezy postawione w trzech wieloośrodkowych badaniach przeszacowały rzeczywistość. Zaproponowano przeprowadzenie kolejnego badania, pozbawionego niejasności metodologicznych. Dysponujemy także wynikami metaanalizy opublikowanej w 2016 roku określającej lewozymendan jako najbardziej efektywny inodilator mogący poprawić przeżywalność po operacjach kardiochirurgicznych [123].

Z punktu widzenia kardioanestezjologa kandydatami do terapii lewozymendanem są pacjenci z LVEF < 25%. Wydaje się jednak, że u chorych z nadciśnieniem płucnym, niewydolnością rozkurczową, istotnie przerośniętym mięśniem LV, niewydolnością nerek, kwalifi-

kować się powinno pacjentów z LVEF < 30%. Ogólnie uznanym wskazaniem do zastosowania leku jest wspomaganie mechaniczne VA-ECMO. Postuluje się terapię dwukrotnie, rozpoczynając wspomaganie pozaustrojowe oraz planując jego zakończenie. Wymienione wskazania są zaledwie sugestiami, które należy rozważyć. We współczesnej medycynie obowiązuje personalizacja, tzn. indywidualne dostosowanie terapii do konkretnego pacjenta. Decyzje powinny zapadać w zespole doświadczonych specjalistów.

Z własnych obserwacji wynika pogląd, że najważniejszą konsekwencją działania lewozymendanu w okresie okołoperacyjnym, jest efekt protegujący funkcję narządów poprzez usprawnienie perfuzji (inodilatacja), co zapobiega nie tylko ich dysfunkcji, ale dodatkowo zespołowi małego rzutu serca w konsekwencji centralizacji krążenia. Warunkiem uzyskania tego efektu klinicznego jest normowolemia. Dodatkowym, bardzo istotnym atutem leku, jest jego działanie inotropowo dodatnie w zupełnie innym mechanizmie niż nadużywane aminy katecholowe.

Ważnym, nie do przecenienia aspektem terapii, jest nadzór nad nią. Do czasu uzyskania stabilizacji hemodynamicznej konieczna jest obecność lekarza przy łóżku pacjenta. Modyfikacja terapii polega na optymalizowaniu równowagi pomiędzy wypełnieniem łożyska naczyniowego, kurczliwością serca i stanem napięcia naczyń. Omawianą terapię można porównać z leczeniem wstrząsu septycznego. Decydujące znaczenie ma początek terapii. Zgodnie z zaleceniami Surviving Sepsis Campaign (SSC), w ciągu 3 pierwszych h należy podać 30 mL/kg krystaloidu. Można tym rekomendacjom sprostać przez zlecenie płynu i kolejną weryfikację stanu pacjenta po 3 h [124]. Trzeba natomiast obserwować reakcję chorego na infuzję płynów i na bieżąco podejmować kolejne decyzje terapeutyczne. Wstrząs septyczny, wstrząs kardiogeny reguły gry są podobne, bardzo wymagające dla tych, którzy chcą osiągnąć sukces.

Praktyczne zasady terapii lewozymendanem dedykowane chorym poddawanych operacjom kardiochirurgicznym:

1. Lek należy przygotować do podanie zgodnie z instrukcją producenta;
2. Infuzję leku trwającą 24h 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 $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Kandydat do terapii powinien być w normowolemii;
4. W okresie śród- i pooperacyjnym zalecane jest monitorowanie parametrów hemodynamicznych z wykorzystaniem cewnika Svan-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, spadki rzutu, ciśnienia podczas znieczulenia tzn. wszystkie odwracalne konsekwencje operacji i wczesnego okresu pooperacyjnego. Jeżeli naprawa chirurgiczna nie ma szans na poprawę hemodynamiki serca, po 7 dniach działanie leku się kończy a pacjent rozwija zespół małego rzutu.

Doświadczenia i opinie mają w medycynie istotne znaczenie ale pewność można zyskać tylko na podstawie analizy danych z dobrze zaplanowanego i wykonanego, prospektywnego

badania. Na wyniki takiego badania czekamy lub z powodu ciekawości klinicznej podejmiemy się je wykonać sami.

10. Stosowanie lewozymendanu a czynność nerek

Ważnym aspektem leczenia zaostrzeń niewydolności serca jest podtrzymanie prawidłowej czynności nerek i prewencja oraz skuteczne leczenie pogarszającego rokowanie zespołu sercowo-nerkowego. 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 ($<90/<60$ mmHg), a dawkowanie uwzględnia monitorowanie BP. Po kilku minutach od podania leku obserwowany jest spadek oporu obwodowego z następczym spadkiem ciśnienia tętniczego oraz zwiększeniem pojemności minutowej i częstości pracy serca. Charakterystyka produktu leczniczego sugeruje ostrożność u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, ponieważ może to nasilać lub wydłużać działanie aktywnego metabolitu lewozymendanu. 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.

Lewozymendan otwierając ATP-zależne kanały potasowe (K_{ATP}) mięśni gładkich tętnic (także obecne w tętniczkach nerkowych), poprawia mikrokrażenie trzewne. Dane z różnorodnych modeli eksperymentalnych uszkodzenia nerek dotyczące lewozymendanu nie są jednoznaczne. Wydaje się jednak, że lewozymendan ma działanie ochronne w poniedokrwienym uszkodzeniu nerek: otwarcie mitochondrialnych K_{ATP} może powodować „preconditioning” niedokrwienny, zmniejsza stres oksydacyjny, odczyn zapalny oraz apoptozę [125]. Lek działa korzystniej niż milrynon poprzez odmienne mechanizmy działania nerkowego. 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%) [126]. Natomiast dopamina i fenoldopam działają rozkurczowo także na tętniczki odprowadzające, co eliminuje lub ogranicza poprawę filtracji [124]. Ważnym jest, iż poprawa filtracji nie wiąże się ze wzrostem zużycia tlenu przez nerki. Dane te potwierdzono także w grupie pacjentów z HF i dysfunkcją nerek [128]. Wyniki potwierdziły m.in. badania DAD-HF i ROSE. Obserwacja ta może przekładać się na zmniejszenie ryzyka rozwoju zespołu sercowo-nerkowego w porównaniu do dobutaminy [129]. Co ważne, lewozymendan poprawia funkcję prawej komory i obniża ciśnienie w prawym przedsionku, co poprawia czynność nerek poprzez zmniejszenie przekrwienia biernego. Inny mechanizm działania może polegać na znoszeniu skurczu komórek mezangialnych stymulowanego angiotensyną II, np. w sepsie – co poprawia powierzchnię filtracji w nefronie.

Dane kliniczne odnośnie wpływu lewozymendanu na nerki są zróżnicowane. Większość badań wskazuje na poprawę czynności nerek u pacjentów z AHF, np. w badaniu LIDO, ale efektu tego nie obserwowano już w badaniu REVIVE. U pacjentów z AHF po operacjach kardiochirurgicznych korzystny wpływ leku dotyczy szczególnie tych chorych, u których obserwowano dysfunkcję nerek; m.in. badanie CHEETAH. W randomizowanym badaniu Levo-CTS dotyczącym operacji kardiochirurgicznych u pacjentów z EF < 35% konieczność dializ stanowiła jeden z elementów pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Badanie nie wykazało korzyści z profilaktycznego wlewu lewozymendanu, dializy jednak były niemal dwukrotnie rzadsze (2,1% vs 3,8%, bez różnicy znamiennej statystycznie $p=0,15$) u pacjentów otrzymujących lek [118]. Najnowsza metaanaliza obejmująca 40 badań randomizowanych, łącznie 4246 pacjentów, wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu (o 44%), a także ostrej niewydolności nerek i konieczności stosowania terapii nerkozastępczej, chociaż zawężenie analizy do 5 badań klinicznych o najwyższej jakości danych, nie potwierdziło tych obserwacji [130]. Dodatkowo badanie LeoPARDS u pacjentów z sepsą nie udowodniło istotnego klinicznie działania nefroprotekcijnego [131].

W najbardziej interesującej kardiologów grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF i dysfunkcji nerek, lewozymendan poprawiał znamienne eGFR, ze szczytem działania w 3 dniu leczenia, a efekt utrzymywał się do 14 dni [132]. W prospektywnym badaniu randomizowanym u 40 pacjentów z ADHF oczekujących na przeszczep serca, wykazano lepsze wskaźniki funkcji nerek w grupie przydzielonej do podawania lewozymendanu [133]. U pacjentów ze zdekompensowaną przewlekłą niewydolnością serca z wtórną niewydolnością nerek lewozymendan silniej poprawiał eGFR w porównaniu do dobutaminy [89].

Podsumowując, istniejące dane eksperymentalne i kliniczne pozwalają oczekiwać korzystnego wpływu lewozymendanu na funkcję nerek, chociaż efekt ten może być nieobecny w niektórych kategoriach pacjentów. Metaanaliza podsumowująca zróżnicowane grupy krytycznie chorych pacjentów, także poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, leczonych lewozymendanem, wykazała 48% zmniejszenie ryzyka terapii nerkozastępczej, a ostre uszkodzenie nerek wystąpiło rzadziej [134]. 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 ECMO lub wentylacji mechanicznej [135]. Uznanie lewozymendanu za celowany lek nefroprotektoryjny wymaga jednak dalszych potwierdzających danych z kontrolowanych badań wysokiej jakości, a w chwili obecnej nie jest uzasadnione jego stosowanie w takim wskazaniu [136]. Istotnych danych odnośnie korzystnych efektów nerkowych dostarczyć powinny nieopublikowane dotąd nowe jednośrodkowe randomizowane badania kliniczne, np. LAKIS.

11. Lewozymendan a wątroba

Niewydolność serca to zespół kliniczny, w którym zmiany perfuzji: obniżenie rzutu i przekrwienie bierne, prowadzą do wtórnego uszkodzenia wielu narządów. Dysfunkcja wą-

troby to silny i niekorzystny czynnik predykcyjny zarówno w przewlekłej jak i ostrej HF [137-139].

Wątroba posiada podwójne unaczynienie: z żyły wrotnej, tzw. ukrwienie czynnościowe, 70-80% oraz z tętnicy wątrobowej, tzw. ukrwienie odżywcze, 20-30%. 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, co przejawia się uwalnianiem transaminaz, szczególnie w komórkach zlokalizowanych na obrzeżach zrazików wątrobowych. 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 w konsekwencji potęguje nacisk na kanaliki żółciowe. W efekcie dochodzi do zaburzenia funkcji komórek, produkcji i cyrkulacji żółci, co wyrażone jest jako wzrost enzymów zastoinowych: AP, GGTP, bilirubiny. Poprawa funkcji serca: zwiększenie rzutu, zmniejszenie stopnia zastoju zapobiegają dalszemu uszkodzeniu hepatocytów i poprawiają globalną czynność wątroby [137].

Zaburzenia czynnościowe wątroby zmieniają eliminację i metabolizm wielu leków. Eliminacja lewozymendanu odbywa się głównie drogami pozawątrobowymi (54% z moczem i 44% z kałem) [5]. Dlatego też istotny jest fakt, że dysfunkcja wątroby nieznacznie wpływa na usuwanie leku z ustroju. Wątrobowy szlak metaboliczny lewozymendanu został opisany w rozdziale dotyczącym farmakokinetyki i farmakodynamiki leku. Oba metabolity leku- OR-1855 i OR-1896- osiągają równowagę w wyniku acetylacji /deacetylacji, co jest kontrolowane przez N-acetylotransferazę 2. W zależności od odmiany polimorficznej u osób acetylujących wolno dominuje metabolit OR-1855, natomiast u osób acetylujących szybko – OR-1896. Jednak ogólna ekspozycja na obydwa metabolity jest podobna w obu grupach i nie ma wpływu na efekt hemodynamiczny. Bardzo istotny jest fakt, że ani sam lek, ani jego metabolity nie

hamują aktywności enzymów wątrobowych (CYP1A1 CYP2A2/A3/A4/A6, CYP2C9/C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A) [5]. Dlatego też, w porównaniu do osób zdrowych, u pacjentów z łagodnym/umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), farmakokinetyka lewozymendanu i jego metabolitów jest podobna, z nieco wydłużonym półokresem eliminacji w niewydolności wątroby [12]. Brak jest natomiast danych co do zmian metabolizmu lewozymendanu w grupie chorych z ciężkim uszkodzeniem funkcji wątroby.

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. Poprawa ukrwienia wątroby poprzez wzrost rzutu serca oraz obniżenie tętniczego oporu wątrobowego i redukcji przekrwienia biernego w wyniku zmniejszenia zastoju obwodowego i ciśnienia wrotnego, prowadzi do eliminacji czynników hepatotoksycznych [140].

W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że podanie lewozymendanu znacznie redukuje nasilenie apoptozy hepatocytów. To działanie wynika z otwarcia kanałów mitochondrialnych – $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ kanał, co prowadzi do hiperpolaryzacji, a w konsekwencji zmniejszenia przepuszczalności błon mitochondrialnych, redukcji uwalniania cytochromu C oraz bezpośrednio zapobiega zmniejszeniu ekspresji czynników anty-apoptoczących Bcl-2, jak i zwiększeniu ekspresji czynników pro-apoptoczących BAX. Z drugiej zaś strony lewozymendan aktywuje interleukinę 10 (IL-10), redukującą odpowiedź pro-zapalną (poziom IL-1 i TNF alfa) oraz zwiększa ekspresję Bcl-2. Kolejnym postulowanym korzystnym działaniem jest ochronny dla hepatocytów wzrost syntezy endogennego tlenku azotu (NO) i poprawa perfuzji wątrobowej [141,142].

Korzyści ze stosowania lewozymendanu udowodniono również w badaniach przeprowadzonych w grupie chorych ze wstrząsem kardiogenym lub septycznym. W porównaniu do dobutaminy zastosowanie leku w tej grupie pacjentów poprawia ukrwienie wątroby w ukła-

dzie tętnicznym (wzrost perfuzji tętniczej oraz obniżenie oporu tętnicy wątrobowej), jak i w układzie wrotnym (redukcja zastoju żylnego i nadciśnienia wrotnego) [143,144].

Podsumowując, dysfunkcja wątroby nieznacznie wpływa na metabolizm lewozymendanu. Lek wykazuje bezpośredni i pośredni korzystny wpływ na globalną funkcję wątroby.

12. Lewozymendan w nietypowych postaciach ostrej niewydolności serca; kardiomiopatia Takotsubo, kardiomiopatia płożowa, zatrucie betablokerami lub blokerami kanałów Ca

Stosowanie leków o działaniu adrenergicznym, takich jak aminy katecholowe lub inhibitory fosfodiesterazy, we wstrząsie kardiogennym włączającym kardiomiopatię Takotsubo uważa się generalnie za przeciwwskazane. Obserwacje wskazują, iż te leki niekorzystnie wpływają na przebieg wstrząsu kardiogennego prowadząc do jego pogłębienia i opóźnienia uzyskania stanu stabilizacji krążenia [145]. Stąd poza użyciem mechanicznych metod czasowego wspomagania krążenia takich, jak pompy do czasowego wspomagania lewej komory (LVAD) lub ECMO w tej szczególnej sytuacji, podejmowano także udane próby stosowania lewozymendanu jako leku o działaniu inotropowo-dodatnim nie działającym na receptory adrenergiczne, ani nie wykorzystującym dalszych wewnątrzkomórkowych przekaźników tej drogi. Santoro i wsp. opisali serię 13 kolejnych chorych z kardiomiopatią Takotsubo ze znaczącym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory, EF <35% oraz przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej niewydolności serca, u których zastosowano w ciągu pierwszej doby od przyjęcia 24-h dożylny wlew lewozymendanu bez dawki nasycającej [146]. Leczenie było dobrze tolerowane. U wszystkich chorych zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie stanu klinicznego oraz LVEF ($51 \pm 8\%$, $p < 0,001$).-Autorzy podsumowują, iż stosowanie lewozymendanu w ostrej fazie kardiomiopatii Takotsubo może być ko-

rzystne oraz jest najprawdopodobniej bezpieczne. Retrospektywne porównanie 17 chorych z kardiomiopatią Takotsubo leczonych z wykorzystaniem lewozymendanu z 25 chorymi bez stosowania tej terapii przez Yaman M i wsp. sugeruje, iż stosowanie aktywnego leczenia inotropowego może prowadzić do krótszej hospitalizacji, poprawy funkcji skurczowej lewej komory oraz szybszego spadku poziomu troponin sercowych przy dobrym profilu bezpieczeństwa stosowania lewozymendanu [147,148]. Eksperti grupy roboczej ds. kardiomiopatii Takotsubo HFA/ESC wymieniają lewozymendan jako lek możliwy do zastosowania we wstrząsie kardiogennym włączającym kardiomiopatię Takotsubo w szczególności przy braku możliwości zastosowania czasowego wspomaganie mechanicznego [145].

Niejednoznaczne są wyniki stosowania lewozymendanu w AHF włączającej kardiomiopatię połogową. Opisano pojedyncze przypadki, w których zastosowanie lewozymendanu przyniosło korzystne efekty [16,149]. W małym, prospektywnym, randomizowanym bez zaślepienia badaniu, w którym udział wzięły 24 kobiety z kardiomiopatią połogową powikłaną niewydolnością serca u połowy chorych zastosowano lewozymendan. Jednak nie wykazano istotnego wpływu leku na poprawę rokowania i funkcji LV w obserwacji 20 miesięcznej [150]. Dotychczasowe obserwacje kliniczne nie wskazują także na istotne działania niepożądane leku w tej specyficznej sytuacji. W chwili obecnej, ze względu na brak jednoznacznych wyników o wysokiej wiarygodności co do korzyści lewozymendan w ostrej niewydolności serca włączającej kardiomiopatią połogową powinien, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu hemodynamicznym, być stosowany w oparciu o indywidualną ocenę sytuacji klinicznej i stanu hemodynamicznego pacjentki.

Lewozymendan może być także rozważany w leczeniu wstrząsu kardiogennego w przebiegu depresji krążeniowo-naczyniowej w zatruciu betablokerami lub Ca-blokerami jeśli podstawowe leczenie z wykorzystaniem wlewów dożylnych z insuliny i glukozy lub wapnia w przypadkach Ca-blokerów oraz katecholamin lub inhibitorów fosfodiesterazy jest nieskutecz-

ne. Jednak należy wziąć pod uwagę ryzyko hipotonii związanej z wazodylatacyjnym działaniem specyficznym dla lewozymendanu oraz możliwość wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu [151].

13. Powikłania/działanie niepożądane terapii

Leczenie infuzją lewozymendanu jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Spośród działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku 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 V.

W badaniu REVIVE II dotyczącym chorych z ostrą niewydolnością serca, w grupie lewozymendanu (w porównaniu do placebo) częściej obserwowano hipotonię i arytmie komorową, co mogło być jedną z przyczyn zwiększonej śmiertelności obserwowanej w grupie leku. Wyniki tego badania wykazały, że wyjściowo niskie ciśnienie skurczowe może być istotnym czynnikiem ryzyka związanym ze stosowaniem lewozymendanu [33,82]. W badaniu Klebera i wsp. [103] bezobjawowa hipotonia definiowana jako SBP < 85mmHg, utrzymujące się przez > 10 minut, wystąpiła u 4 pacjentów otrzymujących lewozymendan, co skutkowało redukcją dawki. Ból głowy wystąpił u 17% pacjentów w grupie lewozymendanu. Natomiast w badaniu Bergh i wsp. [152] hipotonię obserwowano u 35% pacjentów z AHF leczonych lewozymendanem w porównaniu do 7% leczonych dobutaminą. Według danych podawanych przez Harjola i wsp. [82] i dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku vs placebo u pacjentów z AHF, częstość hipotonii była podobna w obu grupach. Większe prawdopodobieństwo arytmii przedsionkowych obserwowano podczas stosowania lewozymendanu, natomiast w grupie aktywnej rzadziej występowała niewydolność serca lub nerek. Podobnie częste było występowanie objawów niedokrwienia serca, hipokaliemii oraz zmniejszenia stę-

żenia hemoglobiny. Z kolei z innych zestawień przytaczanych przez Harjolę i wsp. [82] wynika, że terapia lewozymendanem zwiększa ryzyko występowania pobudzeń dodatkowych, bólów głowy i hipotonii w porównaniu do grupy chorych leczonych dobutaminą lub otrzymujących placebo. W tych badaniach nie obserwowano natomiast istotnych różnic w częstości występowania częstoskurczów komorowych, objawów niepożądanych z przewodu pokarmowego (zaparcia, biegunka, nudności, wymioty), hipokalemii, infekcji dróg moczowych, zawrotów głowy, czy bólów w klatce piersiowej.

W badaniach ze stosowaniem lewozymendanu w wielokrotnie w powtarzanych infuzjach (*repetitive use*) najczęściej obserwowano bezobjawowe obniżenie ciśnienia tętniczego (bardziej nasilone w grupach aktywnego leczenia w porównaniu do grup placebo), zaś objawowa hipotonia była porównywalna w badaniu LevoRep (po 9% w obu grupach) i częstsza w badaniu LION-HEART (15% vs 9%) [153,154]. Ponadto w badaniu LION-HEART [53] nie obserwowano różnic między grupami w aspekcie zaburzeń rytmu serca (podczas pierwszego cyklu u żadnego pacjenta nie wystąpiło migotanie przedsionków) oraz czynności nerek czy wątroby. Równie często przerywano terapię lub zmniejszono dawkę leku w obu grupach, z powodu hipotonii <80 mmHg lub , objawowej < 100 mmHg.

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 w granicach 85-100 mmHg nie wyklucza możliwości leczenia powtarzaniem wlewami, pod warunkiem wykluczenia lub wyrównania hipowolemii i zapewnienia ścisłego monitorowania. W przypadku znacznej hipotonii może istnieć potrzeba przejściowego zmniejszenia dawki i/lub dodania wazopresora, np. noradrenaliny. U niektórych chorych może wystąpić intensywna diureza. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki lub nawet odstawienie diuretyku i, jeśli to konieczne, ostrożną płynoterapię. Pominięcie lub zmniejszenie porannej dawki diuretyku przed włączeniem lewozymenda-

nu może pomóc w uniknięciu nagłego zmniejszenia ciśnienia i pogorszenia czynności nerek [155].

Warto również wspomnieć o badaniu Lehtonen i wsp., którzy wykazali, że doustne podawanie lewozymendanu powoduje silne bóle głowy u 40% zdrowych ochotników, natomiast w tej samej grupie, tylko u 10% przy podaniu dożylnym. [156]. Ponadto, z powodu hamującego działania na agregację płytek (indukowanej przez ADP i kolagen), lewozymendan może przyczyniać się do zwiększenia występowania dużych krwawień w okresie pooperacyjnym - o 31% większe krwawienie w grupie otrzymującej lewozymendan (1050 mL) w porównaniu do grupy, która otrzymywała placebo (880 mL, $p=0,008$) [157].

Nie należy stosować wlewu lewozymendanu w przypadku [154]:

- Hipotonii: SBP<90mmHg , a <80 mmHg przy powtarzanej infuzji, lub tachykardii;
- 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 zacząć od dawki 0,1 ug/kg/min. i po 1-2 h można zwiększyć dawkę lub 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.

Podsumowanie

Lewozymendan posiada unikalny, wielokierunkowy mechanizm działania i dwuetapowy metabolizm do aktywnego metabolitu. Niestety badania z lewozymendamem dotyczą w więk-

szości małych grup pacjentów, istotnie różnią się protokołami; trudno więc z nich wyciągać wnioski nawet dotyczące sposobu podawania leku. Z omówionych badań w różnych grupach chorych wynika, że:

1. lewozymendan, zgodnie z wytycznymi ESC, może być rozważony u chorych z ADHF otrzymujących beta-blokery;
2. najbardziej obiecujące wydaje się stosowanie powtarzanych dawek lewozymendanu u chorych z bardzo zaawansowaną niewydolnością serca, zwłaszcza w oczekiwaniu na przeszczep serca lub wspomaganie lewokomorowe;
3. lewozymendan jest być może skuteczny, ale wyniki dotychczasowych badań nie wskazują na to jednoznacznie, poziom dowodów jest niski:
 - a. u pacjentów z niewydolnością serca z upośledzoną frakcją, kierowanych do operacji kardiochirurgicznej, zwłaszcza CABG, pod warunkiem rozpoczęcia wlewu co najmniej 4h przed operacją,
 - b. w niewydolności prawokomorowej,
 - c. u chorych ze wspomaganie żylnym – tętnicznym ECMO,
 - d. w Takotsubo.
4. Brak danych na skuteczność, ale są przesłanki które wskazują na konieczność dalszych badań we wstrząsie kardiogennym, zwłaszcza w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego.
5. Nie ma wskazań do stosowania lewozymendanu w następujących sytuacjach:
 - a. po operacji kardiochirurgicznej, jako leku ostatniego rzutu,
 - b. tętnicznym w nadciśnieniu płucnym,
 - c. jako leku nefroprotekcijnego,
 - d. we wstrząsie septycznym.

Tabela I. 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 II. 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] Obniżenie średniego ciśnienia w lewym przedsionku (LA) oraz ciśnienia końcoworozkurczowego w LV [19]
Szczytowy przepływ przez zastawkę mitralną (dV/dtmax)	Zwiększenie	
Elastancja końcowoskurczowa (Ees)	Wzrost	Poprawa sprzężenia komorowo-tętniczego Wzrost wskaźnika Ees/Ea [20]
Efektywna elastancja tętnicza (Ea)	Spadek	
Indeks sercowy (CI)	Wzrost	Poprawa kurczliwości lewej komory [26,27,28]
Wskaźnik objętości wyrzutowej (SVI)	Wzrost	

Tabela III. Badania z zastosowaniem lewozymendanu u pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

Badanie	Projekt badania	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Protokół podawania lewozymendanu	Pierwotny punkt końcowy	Wtórny punkt końcowy	Wyniki
----------------	------------------------	---------------------------	----------------------------	---	--------------------------------	-----------------------------	---------------

REVIVE II	ocena skuteczności 24-godzinnego wlewu lewozymendanu w porównaniu z placebo w leczeniu zdekompensowanej przewlekłej niewydolności serca.	Aktualna hospitalizacja z powodu zaostrzenia objawów niewydolności serca ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory; dopuszczano pacjentów leczonych lekami inotropowymi i wazodylatacyjnymi	Pacjenci poddani inwazyjnym procedurom (np. CABG, PCI, KE); zaburzenia rytmu; zawężenie drogi odpływu lewej komory; nadciśnienie; niewydolność nerek i/lub wątroby; udar mózgu/TIA; ciężkie choroby układu oddechowego; domięśniowa lub dożylna steroidoterapia	Dawka nasycająca 6-12 µg/kg, a następnie infuzja 0,1–0,2 µg/kg/min./24 h	Kliniczna, globalna ocena stanu pacjenta po 6, 24 godzinach, a następnie po 2,3 i 5 dniach od rozpoczęcia wlewu leku;	Zmiana stężenia BNP w osoczu po 24h wlewu; zmiany w globalnej ocenie pacjenta po 6h wlewu; liczba dni życia poza szpitalem w ciągu 14 od randomizacji; czas do śmierci lub zaostrzenia objawów niewydolności serca w ciągu 31 dni; klasyfikacja funkcjonalna NYHA w 5 dniu; śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 90 dni.	Chorzy w grupie lewozymendanu w porównaniu do grup kontrolnej rzadziej wymagali intensyfikacji leczenia (15% vs 26%), rzadziej występowało nasilenie duszności (7% vs 12%) oraz brak odpowiedzi na leczenie (6% vs 10%). W grupie leczonej lewozymendanem czas hospitalizacji był istotnie krótszy (7,0 dnia vs 8,9 dnia; p=0,006); U chorych z niskim BP, lewozymenda vs. placebo śmiertelność wynosiła odpowiednio 27% vs 16%.
------------------	--	--	---	--	---	---	--

<p>RUSSLAN</p>	<p>Efekt stosowania lewozymendanu do placebo u 504 chorych po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego z objawami niewydolności serca (dysfunkcja lewej komory, objawy zastoiny na RTG klatki piersiowej) i koniecznością zastosowania wsparcia inotropowego</p>	<p>Ostry zawał mięśnia sercowego (zgodnie z kryteriami WHO) w ciągu ostatnich 5 dni; niewydolność serca lewokomorowa definiowana jako cechy zastoiny (przebieg żylne lub obrzęk płuc) na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej;</p>	<p>Zawał prawej komory; SBP <90mmHg; sVT;; migotanie przedsionków z szybką czynnością komór; natychmiastowa potrzeba PCI/CABG; pęknięcie mięśnia sercowego lub ostra niedomykalność zastawki mitralnej; tamponada serca; zastosowanie b-blokerów w ciągu 30 minut od rozpoczęcia randomizacji; niewydolność oddechowa; wstrząs septyczny; umiarkowana do ciężkiej niewydolności nerek; klinicznie istotna niewydolność wątroby;</p>	<p>4 protokoły podawania leku:</p> <p>bolus 6 µg/kg + infuzja 0,1 µg/kg/min.; bolus 12 µg/kg + infuzja 0,2 µg/kg/min.; bolus 24 µg/kg + infuzja 0,2 µg/kg/min. lub bolus 24 µg/kg + infuzja 0,4 µg/kg/min.</p>	<p>Ocena odsetka pacjentów, u których wystąpi niedociśnienie (definiowane jako objawowe lub spadek SBP o >10mmHg) i/lub objawy wtórnego niedokrwienia mięśnia sercowego (definiowane jako zaostrzenie lub początek bólu dławicowego; obniżenie lub uniesienie odcinka ST o więcej niż 1 mm w 12-odprowadzeniowym EKG)</p>	<p>Łączne ryzyko śmierci i zaostrzenia objawów niewydolności serca w ciągu pierwszych 6 i 24 godzin po rozpoczęciu wlewu; kliniczna ocena nasilenia duszności pod koniec wlewu oraz śmierci z każdej przyczyny po 14 dniach od rozpoczęcia wlewu leku.</p>	<p>W grupie pacjentów leczonych lewozymendaniem w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano zmniejszenie śmiertelności oraz redukcję objawów HF (4% vs 8,8%; p=0,04). Ten korzystny efekt utrzymywał w 14 i 180 dniu obserwacji (11,7% vs 19,6%; p=0,03 oraz 22,6% vs 31,4%; p=0,05, odpowiednio); Hipotonia oraz nasileniem niedokrwienia wystąpiły u 19% pacjentów przy użyciu dawki nasycającej 24 µg/kg i infuzji 0,4 µg/kg/min. vs 10,8% w przypadku placebo; p=0,05)</p>
-----------------------	---	---	--	--	--	--	---

<p>SURVIVE</p>	<p>Lewozymendan vs. Dobutamina u pacjentów z ostrą skurczową niewydolnością serca</p>	<p>Aktualna hospitalizacja z powodu ostrej zdekompensowanej niewydolności serca; LVEF $\leq 30\%$ od 12 m-cy; Potrzeba wsparcia inotropowego pomimo zastosowanej terapii moczopędnej; Jedno z poniższych: Oliguria, duszność spoczynkowa/wentylacja mechaniczna, niestabilność hemodynamiczna (PCWP ≥ 18 mmHg i/lub CI ≤ 2.2 l/min/m²)</p>	<p>Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu; kardiomiopatia restrykcyjna; ciężka wada zastawkowa; operacja kardiochirurgiczna w ciągu 30 dni; udar w ciągu 3 m-cy; SBP < 85 mmHg; HR > 130/min; hipokalemia; podawanie leków inotropowych (oprócz dopaminy) podczas aktualnej hospitalizacji; stężenie kreatyniny > 5 mg/dl; niewydolność wątroby; Hgb < 8 g/dl; aktualne krwawienie</p>	<p>infuzja 0,1-0,2 μg/kg/min./24 h</p>	<p>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 180 dni od randomizacji</p>	<p>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny po 31 dniach od randomizacji; Śr. Zmiana stęż. NT-proBNP po 24h infuzji; Liczba dni do kolejnej hospitalizacji w ciągu 3 m-cy; Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 180 dni.</p>	<p>Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie występowania pierwotnego punktu końcowego w całej populacji badania w okresie 180-dniowej obserwacji. W podgrupie chorych z wcześniej rozpoznaną HF (n=1171) zaobserwowano istotną korzyść z zastosowania lewozymendanu w porównaniu do placebo (19 vs 31 zgonów; p=0,05).</p>
-----------------------	---	--	---	---	--	---	--

Tabela IV. Podsumowanie badań pacjentów z niewydolnością serca, którym lewozymendan podawano w sposób powtarzalny.

Badanie	Projekt badania	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Protokół podawania lewozymendanu	Pierwotny punkt końcowy	Wtórny punkt końcowy	Wyniki
----------------	------------------------	---------------------------	----------------------------	---	--------------------------------	-----------------------------	---------------

<p>LAICA</p>	<p>Randomizowane z placebo, ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa comiesięcznego stosowania lewozymendanu u pts z zaawansowaną niewydolnością serca w poprawie przeżycia oraz redukcji hospitalizacji spowodowanych zaostrzeniem HF; 97 pts: 70 w gr. leczonej, 27 w gr. placebo (2:1)- pierwotnie 213 pts</p>	<p>Zaawansowana HF w III-IV NYHA, 1 epizod zaostrzenia HF w ciągu 6 m-cy, EF<30%, objawy HF w badaniu fizykalnym, dysfunkcja rozkurczowa > III stopnia, PCWP > 16 mmHG, ciśnienie w PP > 12 mmHg w RHC, NTproBNP > 3000 ng/ml, dystans < 300 m w teście 6-minutowym lub VO2 < 12-14 ml/kg/min w badaniach czynnościowych (zaostrzona: wet-warm)</p>	<p>klirens kreatyniny < 30 ml/min, hipotonię < 90 mmHg, tachykardię > 120/min, leczenie lekami inotropowymi w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją</p>	<p>24-hny wlew, dawka 0,1 µg/kg/min. co 30 dni, okres obserwacji 12 miesięcy (12 razy)</p>	<p>Śmiertelność oraz konieczność rehospitalizacji z powodu pogorszenia HF lub pogorszenie HF (w ciągu 1 roku).</p>	<p>Czas do pierwszej HF rehospitalizacji lub czas do zgonu, śmiertelność 30-dniowa, 6 i 12 miesięczna, z każdej przyczyny, złożony punkt końcowy: śmiertelność i/lub częstość HF hospitalizacji (1,3,6,12 m-cy), wystąpienie dużych zdarzeń niepożądanych (MACE) takich jak: nagły zgon, zawał serca, niedokrwienie serca, zmiana w klasie wg NYHA na przestrzeni 1,6 i 12 miesięcy, zmiany stężenia NTproBNP przed i po leczeniu, poprawa jakości życia po 1,6 i 12 miesiącach oceniana KCCQ.</p>	<p>Istotne (i wczesne) zmniejszenie śmiertelności w grupie otrzymującej lewozymendan (obserwacja miesięczna: p=0,018; w ciągu roku p=ns).</p> <p>Istotna (i wczesna) redukcja częstości przyjęć z powodu ADHF lub pogorszeń HF w grupie otrzymującej lewozymendan (obserwacja miesięczna: p=0,036, obserwacja 3-miesięczna: p=0,02; w ciągu roku p=ns).</p> <p>Wczesna redukcja ADHF i zgonu (obserwacja miesięczna: p=0,036; obserwacja 3-miesięczna: p=0,034; w ciągu roku p=ns).</p>
---------------------	---	--	---	--	--	--	---

<p>LION-HEART</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przerywanych dawek lewozymendanu u ambulatoryjnych pacjentów z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością serca.</p> <p>69 pacjentów, podzielono randomowo 2:1 do gr. lewozymendan (48) oraz do gr. placebo (21)</p>	<p>Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową <35%</p>	<p>Blok A-V, poważne arytmie, stosowanie leków inotropowych w okresie randomizacji, niedawno przebyty ACS, udar krwotoczny bądź niedokrwienny w wywiadzie, hipotonia (SBP <90mmHg) oraz GFR <30ml/min.</p>	<p>6-hny wlew (0,2 µg/kg/min.), co 2 tygodnie przez 12 tygodni (łącznie 6 wlewów leku lub placebo). Okres obserwacji 12 miesięcy.</p>	<p>Zmiana wyjściowego stężenia NT-proBNP po 3 miesiącach (tj. po ostatnim wlewie leku)</p>	<p>Różnica w odsetku śmiertelności oraz hospitalizacji, HRQoL po zakończeniu badania (12 miesięcy).</p>	<p>Obniżenie stężenia NT-proBNP po 12 tyg (p=0,003); śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od randomizacji 31% vs. 38% na korzyść gr. lewozymendanu (p=0.781). Znacząca redukcja rehospitalizacji z powodu dekompenсации układu krążenia w gr. lewozymendanu (p=0,001) oraz poprawa HRQoL (p=0,022).</p>
--------------------------	--	--	--	---	--	---	---

<p>LEODOR [159]</p>	<p>Zmniejszenie śmiertelności i rehospitalizacji spowodowanych dekompenzacją niewydolności serca. 264 pts zrekrutowanych, randomowo przydzielonych do gr. lewozymendanu i do gr. placebo. W każdej grupie pacjentów przydzielono do 2 protokołów podawania leku/placebo.</p>	<p>Niewydolność serca z EF <30%, NYHA III lub IV, AKTU-ALNA hospitalizacja z powodu ADHF, 1 epizod hospitalizacji z powodu ADHF wymagający leczenia i.v inotropowego, moczopędnego, wazodylatacyjnego (i/lub) w ciągu 12 mcy.; NT-proBNP >= 2500 ng/L,</p>	<p>Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu, kardiomiopatii restrykcyjna, istotna hemodynamicznie wada zastawkowa; dominująca niewydolność prawokomorową, istotna niedomykalność trójdzielna, zabieg kardiochirurgiczny lub PCI w ciągu ostatnich 30dni, bądź planowane w ciągu 3 m-cy, TdeP w wywiadzie, TIA lub udar w ciągu 3 miesięcy, SBP<90mmHg, HR >120/min, eGFR <30 ml/min/1.73m, HGB <10g/dl</p>	<p>6-hny wlew: 0,2 µg/kg/min 7-krotnie (w dniu: 0, 14, 28, 42, 56, 70, 84) lub 24-hny wlew: 0,1 µg/kg/min 5-krotnie (w dniu: 0, 21,42,63,84).</p>	<p>Czas do zgonu, HTx, LVAD bądź „non-fatal HF event” w ciągu 180 dni; zmiana stężenia NTproBNP wyjściowo i po 90 dniach.</p>	<p>Poprawa jakości życia w ciągu 98 dni w KCCQ, PGA, EQ-5D-5L; Dni przeżycia poza szpitalem, non-fatal HF events” i rehospitalizacje w ciągu 180dni; Śmiertelność w ciągu 180 dni; Liczna zdarzeń nieporządanych związanych z leczeniem w ciągu 180 dni.</p>	<p>brak</p>
--------------------------------	--	--	---	---	---	--	-------------

Tabela V. Objawy uboczne w najważniejszych badaniach dotyczących stosowania lewozymendanu w ostrej HF vs placebo (LIDO, RUSSLAN, SURVIVE, REVIVE).

Objaw uboczny	Lewozymendan	Kontrola	P
Hipotonia	23,1%	23,1%	
Arytmie nadkomorowe	8,2%	5,4%	0,024
VT	10,0%	11,3%	0,371
Pogorszenie HF	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

Piśmiennictwo:

1. Solaro, R.J. Modulation of cardiac myofilament activity by protein phosphorylation. Handbook of Physiology: Section 2: The Cardiovascular System. Volume 1 The Heart (E. Page, H. Fozzard, R. J. Solaro, Eds.) Oxford University Press, New York 2001, pp 264-300.
2. Arteaga, GA, Kobayashi T, Solaro RJ. Molecular Actions of Drugs that Sensitize Cardiac Myofilaments to Ca²⁺. Annals of Medicine. 2002 34:248-258.
3. Grześk G, Stolarek W, Kasprzak M, et al. Therapeutic drug monitoring of digoxin-20 years of experience. Pharmacol Rep. 2018;70(1):184-189.
4. Sandell EP, Hayha M, Antila S, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. J Cardiovasc Pharmacol, 1995;26(Suppl 1):S57–S62
5. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. Clin Pharmacokinet, 2007;46:535–552
6. Summary of product characteristics. Simdax 2.5 mg/ml concentrate for solution for infusion. 2010. www.simdax.com/siteassets/simdax-spc.pdf Orion Pharma. (dostęp 17.08.2019)
7. Li-Wan-Po A. Pharmacogenetics and personalized medicine. J Clin Pharm Ther, 2012;37:617–619
8. Kivikko M, Sundberg S, Karlsson MO, et al. Acetylation status does not affect levosimendan's hemodynamic effects in heart failure patients. Scand Cardiovasc J, 2011;45:86–90
9. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. 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
10. 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.

11. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, et al. 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(4):412-5
12. Puttonen J, Kantele S, Ruck A, et al. Pharmacokinetics of intravenous levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*, 2008;48:445–454
13. Jonsson EN, Antila S, McFadyen L, Lehtonen L, Karlsson MO. Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*, 2003;55:544–551
14. Suominen P, Mattila N, Nyblom O, et al. The Hemodynamic Effects and Safety of Repetitive Levosimendan Infusions on Children With Dilated Cardiomyopathy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017;8(1):25-31
15. Hummel J, Rücker G, Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 2;8:CD011312.
16. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V et al. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesth Analg.* 2004;98:822–4.
17. Haikala, H., Kaivola, J., Nissinen, E., et al. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 1859–1866
18. P.S. Pagel, M.F. McGough, D.A. Hettrick, et al. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997;29:563–573
19. H. Tachibana, H.J. Cheng, T. Ukai, et al. 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.

20. P.S. Pagel, D.A. Hettrick, D.C. Warltier, Comparison of the effects of levosimendan, pimobendan, and milrinone on canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency, *Basic Res. Cardiol.* 1996;91:296–307
21. F. Guarracino, C. Cariello, A. Danella, et al. Effect of levosimendan on ventriculo-arterial coupling in patients with ischemic cardiomyopathy, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007;51:1217–1224
22. C. Missant, S. Rex, P. Segers, et al. Levosimendan improves right ventriculovascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction, *Crit. Care Med.* 2007;35:707–715
23. S. Sonntag, S. Sundberg, L.A. Lehtonen, et al. 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
24. L. De Luca, G. Sardella, P. Proietti, et al. 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
25. Farmakis D et al. 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
26. García-González MJ, Jorge-Pérez P, Jiménez-Sosa A, et al. Levosimendan improves hemodynamic status in critically ill patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction: an interventional study. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(4):193-9
27. Caetano F, Mota P, Barra S, et al. Use of levosimendan in critically ill patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:281–284
28. Jearvelea K, Maaranen P, Sisto T, et al. Levosimendan in aortic valve surgery: Cardiac performance and recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:693–698

29. Pollesello P, Papp Z, Papp JG. Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:543-8.
30. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1903-12
31. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002; 360 (9328): 196-202
32. de Lissoyoy G, Fraeman K, Teerlink JR, et al. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. *Eur J Health Econ.* 2010;11(2):185-93.
33. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(2): 103-11
34. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002;23(18): 1422-32
35. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;297(17):1883-91
36. Belletti A, Castro ML, Silveti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, et al., The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical. *Br J Anaesth.* 2015;115(5):656-75

37. Pashkovetsky E, Gupta CA, Aronow WS Use of levosimendan in acute and advanced heartfailure: short review on available real-world data *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;15 765–7723
38. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975
39. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107(1): 81-6
40. Allou N, Allyn J, Bouchet B, et al. Impact of levosimendan on weaning from peripheral venoarterial extracorporeal membranę oxygenation in intensiv ecare unit. *Ann Intensive Care*. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):24.
41. Levy B, Buzon J, Kimmoun Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? *A Current Opinion in Critical Care*. 2019; 25(4):384–390
42. Mebazaa A, Parisis J, Porcher R et al. 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(2):290-301
43. Huang X, Lei S, Zhu MF, et al., Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 2013;14 (5):400–415
44. Landoni G , Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al., Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies, *Minerva Anesthesiol*. 2010;76 (4):276–286
45. Landoni, G, Biondi-Zoccai, M. Greco, et al., Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies, *Crit. Care Med*. 2012;40: 634–646

46. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al., Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010;24 (1): 51–57
47. oster G , Wetterslev J, Gluud C , et al., Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trials sequential analysis, *IntensiveCare Med.* 2015;41 (2): 203–221
48. Ribeiro RA, Rohde LA, Polanczyk CA, Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis, *Arq. Bras. Cardiol.* 2010;95 (2): 230–237
49. Delaney A, Bradford C., McCaffrey J, et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials, *Int. J. Cardiol.* 2010;138 (3): 281–289
50. Gong B, Li Z, YatWong PC, Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015;29: 1415–1425
51. Lim JY, Deo, Rababa'h A, Altarabsheh SE, Cho YH, Hang D, et al., Levosimendan reduces mortality in adults with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis, *J. Card. Surg.* 2015;30 (7): 547–554
52. García-González MJ, de Mora-Martín M, López-Fernández S, et al., 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 Dec;27(6):573-9.
53. Comin-Colet J, Manito N, Sergovia-Cubero J, et al. 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

54. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, et al., Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multi-centre randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014 Aug;16(8):898-906.
55. Fotbolcu H, Duman D. A promising new inotrope: levosimendan. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 176-82
56. Shi WY, Li S, Collins N, Cottee DB, Bastian BC, James AN, Mejia R. Peri-operative Levosimendan in Patients Undergoing Cardiac Surgery: An Overview of the Evidence. *Heart, Lung and Circulation.* 2015; 24: 667–672
57. J.T. Parissis, F. Panou, D. Farmakis, S. Et al. 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
58. Sareila O, Korhonen R, Auvinen H, et al. Effects of levo- and dextrosimendan on NF-kappaB-mediated transcription, iNOS expression and NO production in response to inflammatory stimuli. *Br J Pharmacol* 2008; 155(6): 884-95
59. Kankaanranta H, Zhang X, Tumelius R, et al. Antieosinophilic activity of simendans. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323(1): 31-8
60. Song WP, Guo QH, Jia HD, et al. Effect of levosimendan on heart function and hs-CRP, IL-6, TNF- α levels in elderly patients with acute myocardial infarction complicated heart failure. *Journal of Hainan Medical University* 2016; 22(12): 91-94
61. Gecit I, Kavak S, Yüksel MB, et al. Effect of short-term treatment with levosimendan on oxidative stress in renal tissues of rats. *Toxicol Ind Health.* 2014;30(1):47-51
62. Kaptan K, Erinç K, Ifran A, et al. Levosimendan has an inhibitory effect on platelet function. *Am J Hematol.* 2008;83(1):46-9

63. Plaschke K, Bent F, Rosenhagen C, et al. The inhibitory in-vitro effect of high-dose levosimendan on platelet function may be mediated through its action as a phosphodiesterase inhibitor. *Coron Artery Dis.* 2012;23(3):215-20.
64. Pataricza J, Ambrus N, Pollesello P, et al. Inhibition of thrombin-induced platelet aggregation by levosimendan is modified by small changes in albumin concentration in vitro. *Exp Clin Cardiol* 2013:1-4
65. Ambrus N, Szolnoky J, Pollesello P, et al. Prolonged antispasmodic effect in isolated radial artery graft and pronounced platelet inhibition induced by the inodilator drug, levosimendan. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110:269-74.
66. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth.* 2009;102(2):198-204.
67. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Mizzi A, et al. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(4):474-8.
68. Antoniadou C, Tousoulis D, Koumalos N, et al. Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol Ther.* 2007 May;114(2):184-97
69. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50: 257 – 63
70. Garlid KD, Dos Santos P, Xie ZJ, et al. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1606: 1 – 21
71. 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 Cilostazol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(5):456-471.

72. Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solál A, et al.

The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol.* 2016; 1;218:150-157.

73. Tarkia M, Stark C, Haavisto M, et al. Effect of levosimendan therapy on myocardial infarct size and left ventricular function after acute coronary occlusion. *Heart.* 2016;102(6):465-71.

74. Shang G, Yang X, Song D, et al. 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(6):453-463.

75. Fang M, Cao H, Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis. *Med Intensiva.* 2018;42(7):409-415.

76. Bayram M, De Luca L, Massie MB, et al. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):47G–58G.

77. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(5):341–9.

78. Torbicki A. Prawokomorowa niewydolność serca dużym wyzwaniem. *Puls Medycyny,* 31.10.2018

79. Kormos R.L., Teuteberg J.J., Pagani F.D. et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors and effect on outcomes. *J. Thoracic. Cardiovasc. Sur.* 2010;139:1316-1324

80. Zieliński T. Niewydolność prawego serca – kompendium dla kardiologa, *Kardiologia po Dyplomie,* Tom 14, Nr. 9-10, 2015

81. Hansen M.S., Andersen A.,Nielsen-Kudsk J.E. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulmonary Circulation* 2018;8(3):1-7
82. Harjola Veli-Pekka et al Levosimendan in acute heart failure *Eur Heart J Supplements* 2018;20(Suppl D),I2-I10.
83. Płonka J. , Bugajski J. et al. Lewosimendan – cenny gracz w leczeniu ciężkiej prawokomorowej niewydolności krążenia. *Wiad. Lek.* 2019,72,8,1394-1399
84. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, et al. Effects of levosimendan on right ventricular fuction in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 1;98(11):1489-92
85. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med* 2009; 37: 3017–3023
86. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222–2227
87. Alibaz-Oner F, Gurbuz OZ, Oner E, et al. Impact of levosimendan on right ventricular functions by using novel tissue Doppler derived indices in patients with ischaemic left ventricular failure. *Kardiol Polska* 2013; 71: 1036–1041
88. Poelzl G, Zwick RH, Grander W, et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz* 2008; 33: 368–373
89. Yilmaz M, Yontar C, Erdem A, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels* 2009; 24: 16–21
90. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for

European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;1;37(1):67-119

91. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:11-19

92. Leuchte HH, Ten Freyhaus H, Gall H, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:20-29

93. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol*. 2012;159(2):82-7

94. De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, et al. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg*. 2002;94(6):1427-33

95. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2814–2819

96. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 1948–1954

97. Schwarte LA, Schwartges I, Thomas K, et al. 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

98. Wiklund A, Kylhammar D and Rådegran G. Levosimendan attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59: 441–449.

99. Vildbrad MD, Andersen A, Holmboe S, et al. Acute effects of levosimendan in experimental models of right ventricular hypertrophy and failure. *Pulm Circ*. 2014 Sep; 4(3): 511–519.

100. Leather HA, Ver Eycken K, Segers P, Herijgers P, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs, *Crit Care Med* 2003;31:2339–2343
101. Revermann M, Schloss M, Mieth A, et al. Levosimendan attenuates pulmonary vascular remodeling. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1368–1377
102. Hansen MS, Andersen A, Holmboe S, et al. Levosimendan prevents and reverts right ventricular failure in experimental pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017; 70: 232–238. 29.
103. Kleber F, Bollmann T, Borst M, et al. 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
104. Martyniuk TV, Arkhipova OA, Kobal' EA, Danilov NM, Chazova IE. Possibilities of using levosimendan in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Ter Arkh.* 2012;84(9):83-8.
105. Rong Jiang, Qin-Hua Zhao, Wen-Hui Wu et al. “Efficacy and Safety of a Calcium Sensitizer, Levosimendan, in Patients with Right Heart Failure due to Pulmonary Hypertension.” *The Clinical Respiratory Journal*, 2017; 12(4): 1518-1525
106. Cavusoglu Y, Beyaztas A, Beyaztas S, et al. Levosimendan is not effective in reducing pulmonary pressures and improving clinical symptoms in patients with acutely decompensated idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Journal of Heart Failure, Supplement.* 2009; 8: ii177.
107. Schwienbacher M., Schweigmann. U, Neu N., et al. Heart Transplantation in a 14-Year-Old Boy in the Presence of Severe Out-of-Proportion Pulmonary Hypertension due to Restrictive Left Heart Disease: A Case Report, *Case Rep Cardiol.* 2013; 2013: 418565.

108. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Effects of Levosimendan and Milrinone on Oxygen Consumption in Isolated Guinea-Pig Heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43(4):555-561.
109. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NL. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(5):807-812.
110. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NL. Levosimendan is a mitochondrial K ATP channel opener. 2001;428:311-314
111. Lepran I, Pollesello P, Vajda S, et al. Preconditioning Effects of Levosimendan in a Rabbit Cardiac Ischemia-Reperfusion Model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;48(4):148-152.
112. du Toit, E.F., Genis, A., Opie, L.H., Pollesello, P., and Lochner, A. 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
113. Soeding PF, Crack PJ, Wright CE, et al. Levosimendan preserves the contractile responsiveness of hypoxic human myocardium via mitochondrial KATP channel and potential pERK 1/2 activation. *Eur J Pharmacol.* 2011;655(1-3):59-66.
114. Zhou X, Hu C, Xu Z, et al. 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(6):1016-1026.
115. 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(1):11-18.
116. Elbadawi A, Elgendy IY, Saad M, et al. Meta-Analysis of Trials on Prophylactic Use of Levosimendan in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(5):1403-1410.

117. Landoni G, Lomivorotov V V., Alvaro G, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2021-2031.
118. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2032-2042.
119. Levin R, Degrange M, Mazo C Del, et al. 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(3):125-130*
120. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. 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(6):548.
121. Caruba T, Hourton D, Sabatier B, et al. 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
122. Guarracino F, Heringlake M, Cholley B, et al. Use of Levosimendan in Cardiac Surgery: An Update after the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN Trials in the Light of Clinical Practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018;71:1–9
123. Greco T, Calabro MG, Covello RD, et al. Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *British Journal of Anaesthesia* 2015;114 (5): 746–56
124. Rhodes A, Evans LE, Waleed Alhazzani, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–377

125. Abdelrahman AM, Al Suleimani Y, Shalaby A, et al. Effect of levosimendan, a calcium sensitizer, on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicol Rep.* 2019;6:232-238
126. 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;41:2328-35
127. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, et al., Renal effects of levosimendan: a consensus report, *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2013;7:581–590
128. Lannemyr L, Ricksten SE, Rundqvist B, et al. 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.
129. Madeira M, Caetano F, Almeida I, et al. Inotropes and cardiorenal syndrome in acute heart failure - A retrospective comparative analysis. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:619-625
130. Putzu A, Clivio S, Belletti A, et al. Perioperative levosimendan in cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 2018;251:22-31
131. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med.* 2016;375:1638-1648
132. Hou Z-Q, Sun Z-X, Su C-Y, et al. Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction. *Cardiovascular Therapeutics* 2013; 31: 108-14
133. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, et al. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail.* 2007;13:417-421

134. Bove T, Matteazzi A, Belletti A, et al. 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
135. Herpain A, Bouchez S, Girardis M, et al. Use of levosimendan in intensive care unit settings: an opinion paper. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019;73:3-14
136. Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2017;43:730-749
137. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2013; 34(10):742-9
138. Batin P., Wickens M., Mcentegart D., et al. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure *Eur Heart J* 1995; 16(11) : 1613–18
139. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, et al. 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(7):697-705
140. García-Septien J, Lorente JA, Delgado MA, et al. Levosimendan increases portal blood flow and attenuates intestinal intramucosal acidosis in experimental septic shock. *Shock*. 2010;34(3):275-80
141. Grossini E1, Pollesello P, Bellofatto K, et al. Protective effects elicited by levosimendan against liver ischemia/reperfusion injury in anesthetized rats. *Liver Transpl*. 2014;20(3):361-75
142. Grossini E, Bellofatto K, Farruggio S, et al. Levosimendan inhibits peroxidation in hepatocytes by modulating apoptosis/autophagy interplay. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124742

143. Alvarez J, Baluja A, Selas S, et al. 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(6):719-27
144. Meng JB, Hu MH, Lai ZZ, et al. Levosimendan Versus Dobutamine in Myocardial Injury Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*. 2016;22:1486-96
145. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. 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(1):8-27
146. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(6):e133-7
147. Yaman M, Arslan U, Kaya A, et al. Levosimendan accelerates recovery in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2016;23(6):610-615
148. Hering D, Jaguszewski M. Levosimendan: New hope therapy for takotsubo syndrome. *Cardiol J*. 2016;23(6):616-617
149. Benzet-Mazuecos J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. *Int J Cardiol* 2008;123(3):346
150. Biteker M, Duran NE, Kaya H, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(7):571-7
151. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):453-61
152. Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail* 2010;12:404–410

153. Altenberger J, Gustafsson F, Harjola V-P, et al. Levosimendan in acute and advanced heart failure: an appraisal of the clinical database and evaluations of its therapeutic applications. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71: 129-136
154. Oliva F, Comin-Colet J, Fedele F, et al. Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2018; 20(suppl I), I11-I20
155. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. 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
156. Lehtonen L, Mills-Owens P, Akkila J. Safety of levosimendan and other calcium sensitizers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26 Suppl 1:S70-6.
157. Lahtinen P, Pitkänen O, Musialowicz T. et al. Levosimendan increases bleeding risk after heart valve surgery: a retrospective analysis of a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Oct;28(5):1238-42
159. Fabrizio Oliva, Josep Comin-Colet, Francesco Fedele, et al., Repetitive Levosimendan Infusion for Patients With Advanced Chronic Heart Failure (LeoDOR). *Eur Heart J Suppl*. 2018 Dec; 20(Suppl I): I11–I20.

Skróty:

ACS (ang. acute coronary syndrome) - ostry zespół wieńcowy

AHF (ang. acute heart failure) - ostra niewydolność serca

AVA (ang. aortic valve area) - pole powierzchni zastawki aortalnej

CI (ang. cardiac index) - wskaźnik sercowy

EDV (ang. end-diastolic volume) - objętość końcowo-rozkurczowa

EF (ang. ejection fraction) - frakcja wyrzutowa

ESV (ang. end-systolic volume) - objętość końcowo-skurczowa

HF (ang. heart failure) - niewydolność serca

IABP (ang. Intra-aortic balloon pump) - Kontrapulsacja wewnątrzortalna

KCCQ - The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

LA (ang. left atrium) - lewy przedsionek

LV (ang. left ventricle) - lewa komora

LVEF (ang. left ventricular ejection fraction) - frakcja wyrzutowa lewej komory

mPAP (ang. mean pulmonary artery pressure) - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

NO (ang. nitric oxide) - tlenek azotu

PAH (ang. pulmonary artery hypertension) - tętnicze nadciśnienie płucne

PAWP (ang. pulmonary arterial wedge pressure) - ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej

PCWP (ang. pulmonary capillary wedge pressure) - ciśnienia zaklinowania kapilarów płucnych

PH (ang. pulmonary hypertension) - nadciśnienie płucne

PH-LHD (ang. pulmonary hypertension in left heart disease) - nadciśnienie płucne związane z chorobą lewego serca

PVR (ang. Peripheral Vascular resistance) - obwodowy obór naczyniowy

RHC (ang. Right heart catheterization)

RV (ang. right ventricle) - prawa komora

SVI (ang. stroke volume index) - wskaźnik objętości wyrzutowej

SVR (ang. systemic vascular resistance)- systemowy opór naczyniowy

VA-ECMO (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation) - żylna-tętnicza ciągła pozaustrojowa utlenianie krwi