

Pozycja lewozymendanu w terapii pacjentów z ostrymi stanami kardiologicznymi.

**Stanowisko Ekspertów Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej Polskiego
Towarzystwa Kardiologicznego.**

Wersja skrócona, spójna z wersją angielską

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 Zawisłak, Robert Zymliński, Janina Stępińska

Farmakodynamika i farmakokinetyka lewozymendanu

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

Farmakodynamika lewozymendanu.

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

Farmakokinetyka lewozymendanu w dużej mierze odpowiada za ciekawe właściwości leku. W zakresie dawek terapeutycznych lewozymendan charakteryzuje się liniową farmakokinetyką, zaś droga podania jest dożylna. Lewozymendan wiąże się z białkami w ponad 98%, natomiast jego metabolity wiązanie są jedynie w 39-42% [1-3].

Metabolizm lewozymendanu jest kilkietapowy. Około 5% podanego leku ulega redukcji przez bakterie jelitowe jelita grubego do metabolitu aminofenolopirydazyonowego OR-1855. 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. Czas połowicznej eliminacji lewozymendanu wynosi 1-1,4 h, natomiast jego aktywnego metabolitu OR-1896 nawet 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-godzinnego podawania leku [4,5]. Stan stacjonarny pojawia się po 4 godzinach od początku wlewu [6]. Jednoczesne leczenie beta-blokerem, czy digoksyną nie wywiera wpływu na farmakokinetykę lewozymendanu [7].

Wpływ lewozymendanu na parametry hemodynamiczne i echokardiograficzne w ostrej niewydolności serca

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

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

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

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (*acute coronary syndrome, ACS*), poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, lek powodował przesunięcie pętli krzywej ciśnienie-objętość w stronę lewą i do dołu, co wiązało się z istotną poprawą kurczliwości [10] oraz znaczną poprawą parametrów echokardiograficznych (redukcja czasu relaksacji izowolumetrycznej oraz E/E', wzrost wartości E/A oraz E') już po 24 h od infuzji leku [11]. Lewozymendan chroni również mięsień sercowy przed uszkodzeniem wywołanym niedokrwieniem lub uszkodzeniem poreperfuzyjnym. Na modelu zwierzęcym wykazano zwiększenie przepływu wieńcowego wynikające z nasilenia uwalniania tlenu azotu, zmniejszenie tendencji do skurczu poprzez redukcję stężenia noradrenaliny i serotoniny w izolowanych pomostach tętniczych pochodzących z tętnicy piersiowej wewnętrznej i tętnic promieniowych, a także działanie przeciwplatek w badaniach *in vitro* [12].

U pacjentów z istotnym zwężeniem zastawki aortalnej ($AVA < 1\text{cm}^2$), z obniżoną frakcją wyrzutową (*left ventricular ejection fraction, LVEF*) $< 40\%$ oraz wskaźnikiem sercowym (*cardiac index, CI*) $< 2.2\text{ L/min/m}^2$, zastosowanie lewozymendanu w ostrej dekompenacji układu krążenia po 6, 12 i 24 h powodowało wzrost CI do odpowiednio $2,00 \pm 0,41\text{ L/min./m}^2$ ($p=0,02$), $2,17 \pm 0,40\text{ L/min./m}^2$ ($p=0,01$) oraz $2,37 \pm 0,49\text{ L/min./m}^2$ ($p=0,01$) [13]. Obserwowano również istotny spadek ciśnienia zaklinowania kapilarów płucnych (*pulmonary capillary wedge pressure, PCWP*), średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz wzrost wskaźnika objętości wyrzutowej (*stroke volume index, SVI*). Poprawa parametrów hemodynamicznych wiązała się ponadto ze znacznym spadkiem stężenia NT-proBNP po 24 h od zakończenia wlewu lewozymendanu [13]. Podsumowanie wpływu leku na parametry hemodynamiczne przedstawiono w Tabeli II.

Lewozymendan w ostrej niewydolności serca

Mimo wieloletnich doświadczeń wynikających z badań klinicznych zastosowanie lewozymendanu u pacjentów z ostrą niewydolnością serca (*acute heart failure, AHF*) wciąż

budzi kontrowersje. Dotychczas nie dysponujemy jednoznacznymi, dowodami pozwalającymi na silną rekomendację stosowania leku w AHF.

W badaniach LIDO, RUSSLAN, REVIVE I, REVIVE II oraz SURVIVE oceniano wpływ lewozymendanu na śmiertelność, stopień nasilenia objawów HF, a także czas hospitalizacji [14-20]. Wyniki badań przedstawiono w Tabeli III ([dostępnej online](#)). Ponieważ nie są one jednoznaczne, w wytycznych leczenia AHF Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego lek uzyskał rekomendację IIb C [21].

Jednym z ciekawszych badań oceniających efekt działania lewozymendanu u chorych z AHF było badanie dotyczące opornego na leczenie wstrząsu kardiogenego, wymagających zastosowania VA-ECMO [22]. Wyniki tego retrospektywnego, jednoośrodkowego badania są intrygujące, zwłaszcza, że obserwację prowadzono w 150-osobowej grupie krytycznie chorych pacjentów. Lewozymendan stosowano według odmiennego protokołu: infuzja 0,2µg/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. Terapię pozaustrojową z sukcesem finalizowano częściej u chorych otrzymujących lewozymendan w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, z istotną statystycznie 30-dniową poprawą przeżycia. Niestety, po uwzględnieniu „propensity score–matching analysis” różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej [22].

W kolejnych latach przeprowadzono metaanalizy wyników badań obejmujące około 6000 pacjentów, które w dużym stopniu wykazały korzystny wpływ terapii lewozymendanem na rokowanie u chorych we wszystkich wskazaniach, w tym z niewydolnością serca (*heart failure*, HF), z redukcją śmiertelności nawet o 20%, w porównaniu nie tylko do placebo, ale także innych leków działających inoaktywnie, w szczególności w porównaniu do dobutaminy [19,23-26]. Podobnych rezultatów, przemawiających na korzyść lewozymendanu, dostarczyły wyniki badania ALARM-HF.- Analiza uwzględniająca efekt leków inotropowych wykazała,

że leczenie lewozymendanem wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności wewnątrzszpitalnej [25].

W kolejnej analizie obejmującej ponad 3 tysiące chorych z 22 badań, porównujących wpływ lewozymendanu i dobutaminy na redukcję śmiertelności wykazano, że zastosowanie lewozymendanu wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności (19,6% [269/1373] vs 25,7% [328/1, 278] HR 0,81 95% CI, 0,70–0,92; p=0,002). Co ważne, ten korzystny efekt był szczególnie wyrażony w przypadku równoczesnego stosowania beta-adrenolityków (co wynika z odmiennego mechanizmu działania leku) [26]. Niemniej analiza Delaney i wsp. [23] 3650 chorych z 19 badań, nie wykazała istotnego zmniejszenia śmiertelności w porównaniu do placebo.

Różnice wyników 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.

Lewozymendan u pacjentów z zaawansowaną, ciężką, przewlekłą niewydolnością serca

Badania LAICA [27], LION-HEART [28] i LEVOREP [29] oceniały pacjentów z niewydolnością serca, którym podawano lewozymendan w sposób powtarzalny (Tabela IV-[dostępna online](#)). Wyniki tych badań, chociaż różnorodne, przyniosły szereg ciekawych i obiecujących informacji dotyczących takiego sposobu podawania leku. Wciąż jednak 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 leku. Taka ocena jest także możliwa tylko przy starannym doborze chorych

(fenotypowanie) i stanowi bardzo obiecującą formę terapii w grupie chorych z ciężką, zaawansowaną HF.

Lewozymendan - opcja terapeutyczna dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

Z uwagi na złożony mechanizm działania, w tym efekt kardioprotekcyjny i przeciwapagregacyjny, zastosowanie lewozymendanu może być szczególnie korzystne u pacjentów z ACS, zapobiegając występowaniu AHF spowodowanej zwiększoną sztywnością ściany serca, ogłuszeniem, mniejszą kurczliwością i mechanicznymi powikłaniami zawału [30-34].

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

De Luca i wsp. [11] 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 wieńcowej obserwowano lepszą funkcję rozkurczową LV u pacjentów leczonych lewozymendanem.

Sonntag i wsp. [10] oceniali funkcję skurczową LV u 24 pacjentów z ACS leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej. Po zastosowaniu lewozymendanu (n=16) liczba segmentów hipokinetycznych zmniejszyła się z $8,9 \pm 0,9$ do $6,5 \pm 1,1$, natomiast w grupie placebo (n=8) odnotowano wzrost liczby segmentów hipokinetycznych z $7,8 \pm 1,0$ do $8,5 \pm 1,1$ ($p=0,016$). Warto podkreślić, że poprawę funkcji skurczowej ogłuszonego mięśnia sercowego zaobserwowano u 8 z 16 (50%) pacjentów w grupie lewozymendanu, podczas gdy tylko u 1 z 8 (12,5%) pacjentów otrzymujących placebo [10].

Stosowanie tradycyjnych leków inotropowych u pacjentów z ACS, jest związane ze zwiększonym wewnątrzkomórkowym stężeniem wapnia i w konsekwencji powoduje zwiększone zapotrzebowaniem na tlen. Co prowadzi do zwiększenia śmiertelności w tej

grupie pacjentów [24,35]. Badania porównujące lewozymendan z innymi strategiami terapeutycznymi u pacjentów, u których rozwinęła się AHF w przebiegu ACS, nie mają wystarczającej mocy do udowodnienia wpływu na kliniczne punkty końcowe.

W metaanalizie Shang i wsp. [36] uwzględniono ogółem 1065 pacjentów z AHF, w tym ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu ACS, 680 leczonych lewozymendanem i 385 otrzymujących terapię alternatywną. Wykazano, że stosowanie lewozymendanu było związane ze zmniejszoną śmiertelnością całkowitą, zmniejszonym ryzykiem pogorszenia HF, a jednocześnie poprawą parametrów hemodynamicznych: spadek PCWP, spadek SVR, wzrost CI. Autorzy sugerowali, że lewozymendan powinien być zalecany do rutynowego stosowania u pacjentów z ostrą niewydolnością serca w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego [36].

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

Lewozymendan w prawokomorowej niewydolności serca

Prawokomorowa niewydolność serca jest bardzo często wtórna do dysfunkcji LV. Do rzadszych przyczyn izolowanej niewydolności RV należy zawał prawej komory serca, czy arytmogenna dysplazja prawej komory. 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 stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia [37].

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 [38]. 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 [39].

Brak jest badań klinicznych oceniających wpływ lewozymendanu na izolowaną prawokomorową niewydolność serca. Dane, które wskazują na potencjalne korzyści pochodzą z nielicznych opisów przypadków klinicznych [40]. Badania prospektywne wykazały poprawę funkcji skurczowej RV, redukcję obciążenia następczego oraz poprawę kliniczną [41-43]. Poelz i wsp. [44] 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 ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej (*pulmonary arterial wedge pressure, PAWP*) ≥ 15 mmHg. Obserwowali poprawę kurczliwości prawej komory (*right ventricle, RV*) bez wpływu na jej obciążenie następcze [44]. W badaniu na grupie 40 pacjentów z ostrą dekompenacją lewokomorową i umiarkowaną/ciężką prawokomorową dysfunkcją oceniano lewozymendan w porównaniu z dobutaminą. W obu grupach stwierdzono poprawę funkcji skurczowej RV i spadek ciśnienia płucnego, jednakże poprawę TAPSE, diurezy i obniżenie stężenia kreatyniny obserwowano jedynie w ramieniu z lewozymendanem [45].

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.

Lewozymendan w tętniczym nadciśnieniu płucnym

WHO na podstawie etiologii wyróżniła pięć zasadniczych grup klinicznych nadciśnienia płucnego (*pulmonary hypertension, PH*). Wazodylatacja krążenia płucnego głównie poprzez 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 RV a krążeniem płucnym (ventriculovascular coupling). W badaniach randomizowanych u chorych z lewokomorową HF w porównaniu do placebo potwierdzono korzystny hemodynamicznie efekt lewozymendanu w zakresie krążenia płucnego i RV z redukcją PCWP, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (*mean pulmonary artery pressure*, mPAP), obwodowego oporu naczyniowego (*peripheral vascular resistance*, PVR) ($p < 0,001$), średniego ciśnienia 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 [42,46,47].

W badaniach przeprowadzonych na modelach eksperymentalnych również wykazano poprawę funkcji RV, redukcję PVR i obciążenia następczego RV przez wazodylatację łożyska płucnego z poprawą interakcji sercowo-naczyniowej [48-53]. Co ciekawe spadku PVR nie obserwowano u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem płucnym [54]. W badaniach na szczurach z PAH uzyskanym pod wpływem monokrotaliny, 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 [55]

W kontrolowanym badaniu z placebo u 28 pacjentów z PH o różnej etiologii, w tym: tętnicze nadciśnienie płucne (*pulmonary artery hypertension*, PAH) (n=8), nadciśnienie płucne związane z chorobą lewego serca (n=17), przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (n=3) randomizowanych 1:2 placebo vs lewozymendan, badano odpowiedź na leczenie lewozymendanem w powtarzanych co 2 tygodnie infuzjach. W trakcie pierwszej infuzji podawano dawkę nasycającą 12 ug/kg/10min., a następnie kontynuowano wlew przez 6h, powtarzany co 2 tygodnie; łącznie 5 podań leku. Lewozymendan spowodował istotną redukcję oporu płucnego i mPAP, z efektem utrzymującym się w trakcie

obserwacji 2-miesięcznej [56]. 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 0,05–0,1 µg/kg/min. do łącznej dawki 12,5mg, uzyskano istotną poprawę parametrów funkcjonalnych (klasa WHO, zmniejszenie duszności w skali Borga) oraz celów drugorzędowych (spadek NTproBNP, poprawa dystansu testu 6min. chodu), regresję parametrów dysfunkcji RV w badaniu echokardiograficznym, przy dobrej tolerancji leku [57].

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.

Lewozymendan w kardiochirurgii

Pacjenci poddawani zabiegom kardiochirurgicznym mają podwyższone ryzyko powikłań pooperacyjnych związanych w dużej mierze z zespołem małego rzutu serca. Zabieg kardiochirurgiczny związany jest z planowym okresem niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego, co skutkuje różnego stopnia uszkodzeniem nakładającym się na wyjściową chorobę serca. W łagodnej formie objawia się przede wszystkim ogłuszeniem mięśnia sercowego, które wymaga przejściowego stosowania leków inotropowo-dodatnich.

Najczęściej stosowaną obecnie metodą kardioprotekcji jest zatrzymanie kardioplegiczne, które pomimo, iż wydaje się wystarczające w większości sytuacji klinicznych, nie zapewnia jednak całkowitej ochrony.

Mechanizm działania lewozymendanu jest odmienny od innych znanych leków inotropowych, czyni go interesującym dodatkowym narzędziem dla kardiochirurga. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzanych na modelu zwierzęcym lewozymendan zwiększał inotropizm i lusitropizm serca, z jednoczesnym istotnym wzrostem przepływu

wieńcowego i minimalnym wzrostem konsumpcji tlenu [58]. W efekcie stosunek zużycia tlenu VO₂ do dP/dt ulegał zmniejszeniu, w przeciwieństwie do efektu milrynonu, który również poprawiał przepływ wieńcowy, ale wzrost zużycia tlenu był na tyle duży, że stosunek VO₂ do dP/dt istotnie wzrastał. [58].

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

Metaanalizy wskazują na zmniejszenie śmiertelności okołoperacyjnej u pacjentów otrzymujących lewozymendan z ilorazem szans (OR) na poziomie około 0,65 [62-64]. Niemniej badania przemawiające na korzyść stosowania leku są mniej liczne i pochodzą sprzed 2015 roku, podczas gdy większe badania randomizowane ostatnich lat- CHEETAH [65], LEVO-CTS [66] i LICORN [67]- przyniosły wyniki negatywne. Przyczyną takiego stanu rzeczy może być stosowanie w starszych badaniach wysokich dawek lewozymendanu, najczęściej poprzedzonych bolusem, którego dla unikania hipotensji nie stosowano w badaniach późniejszych [63]. Po drugie, wydaje się, że spodziewane korzyści wykraczające poza działanie inotropowe, a związane z potencjalnym efektem kardioprotekcyjnym, wymagają jego zastosowania przed zabiegiem operacyjnym [68] (minimum 4h przed zabiegiem) [6]. Wreszcie wydaje się, że korzyści z zastosowania leku (zmniejszona śmiertelność) odnoszą pacjenci z obniżoną frakcją wyrzutową (*ejection fraction*, EF) [64,68].

Grupę 250 pacjentów z EF<25% (średnia 18%) randomizowano do przedoperacyjnego podania lewozymendanu lub placebo [69]. Lek podawano 24h przed operacją stosując bolus 10 µg/kg przez 60min., a następnie wlew 0,1 µg/kg/min. przez 23h.

Badanie to dało wynik jednoznacznie pozytywny nie tylko w aspekcie poprawy hemodynamiki, ale również zmniejszenia śmiertelności, zespołu małego rzutu, SIRS, czy częstość występowania migotania przedsionków.

Szereg danych wskazuje, że lewozymendan zastosowany przed zabiegiem kardiochirurgicznym może poprawiać wyniki leczenia pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją LV. Aktualnie w praktyce klinicznej lek stosujemy u pacjentów z EF <25% oraz tych, u których spodziewamy się trudności z założeniem kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej. Dla uzyskania efektu kardioprotekcyjnego lewozymendan powinien być podawany we wlewie na co najmniej 4h przed zabiegiem.

Lewozymendan w kardioanestezjologii

Zmorą opieki pooperacyjnej jest okołoperacyjny zespół małego rzutu serca. Zatrzymaniem błędnego koła następstw zespołu małego rzutu jest prewencja niewydolności serca we wczesnym okresie pooperacyjnym. Być może taką możliwość daje terapia lewozymendanem. Niestety nie udowodniły tego duże wielośrodkowe badania (CHEETAH, LICORN, LEVO-CTS) [65,66,70]. Zastosowania lewozymendanu w kardiochirurgii zostały przedyskutowane przez ekspertów w dziedzinie kardioanestezji z 8 krajów Europy przy okazji spotkania w Berlinie (EACTA 2017) [71]. Konsylium Ekspertów wydało werdykt oceniający lewozymendan jako lek bezpieczny i skuteczny u pacjentów poddawanych operacjom serca, u których przewiduje się konieczność zastosowania katecholamin. Ogólnie uznanym wskazaniem do zastosowania leku jest wspomaganie mechaniczne VA-ECMO. Postuluje się terapię dwukrotnie, rozpoczynając wspomaganie pozaustrojowe oraz planując jego zakończenie.

Na podstawie obserwacji własnych wydaje się, że najważniejszą konsekwencją działania lewozymendanu w okresie okołoperacyjnym, jest efekt protekcyjny wobec funkcji narządów, poprzez usprawnienie perfuzji (inodilatacja), co zapobiega nie tylko ich dysfunkcji,

ale dodatkowo zespołowi małego rzutu serca, a w konsekwencji centralizacji krążenia. Jednak warunkiem uzyskania tego efektu klinicznego jest normowolemia.

Praktyczne zasady terapii lewozymendanem dedykowane chorym poddawanych operacjom kardiologicznym:

1. Lek należy przygotować i podawać 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 $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$, pacjent powinien być w normowolemii;
4. W okresie śród- i pooperacyjnym zalecane jest monitorowanie parametrów hemodynamicznych z wykorzystaniem cewnika Swan-Ganza, saturacji mieszanej krwi żyłnej i stężenia mleczanów. Terapię należy optymalizować zgodnie z profilem hemodynamicznym;
5. Lewozymendan nie jest lekiem ostatniego rzutu. Stosując go w sytuacji, kiedy wszystkie terapie zawiodły, jego podanie nie zwiększa szans na uzyskanie pozytywnego efektu hemodynamicznego;
6. Lewozymendan stwarza komfort operowanemu sercu narażonemu na czasowe niedokrwienie, niedotlenienie, niepełną protekcję w czasie jego planowego zatrzymania. Jeżeli naprawa chirurgiczna nie ma szans na poprawę hemodynamiki serca, po 7 dniach działanie leku się kończy, zaś pacjent rozwija zespół małego rzutu.

Stosowanie lewozymendanu a czynność nerek

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

Wydaje się jednak, że lewozymendan ma działanie ochronne w poniedokrwiennym uszkodzeniu nerek: otwarcie mitochondrialnych ATP-K⁺ może powodować „preconditioning” niedokrwienny, zmniejsza stres oksydacyjny, odczyn zapalny oraz apoptozę [72]. Lewozymendan (podobnie jak peptydy natriuretyczne) rozkurcza tętniczki doprowadzające nefronu (spadek oporu naczyniowego nerek o 18%), co zwiększa nerkowy przepływ krwi (o 12%) oraz filtrację kłębuszkową (o 21%) [73]. Ważnym jest, iż poprawa filtracji nie wiąże się ze wzrostem zużycia tlenu przez nerki. Powyższe dane potwierdzono także w grupie pacjentów z HF i dysfunkcją nerek [74]. m.in. w badaniu DAD-HF [75] i ROSE [76]. Obserwacja ta może przekładać się na zmniejszenie ryzyka rozwoju zespołu sercowo-nerkowego w porównaniu do dobutaminy [77]. 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 z kolei 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 [13], ale efektu tego nie obserwowano już w badaniu REVIVE [15]. U pacjentów z AHF po operacjach kardiochirurgicznych korzystny wpływ leku dotyczy szczególnie tych chorych, u których obserwowano dysfunkcję nerek; m.in. badanie CHEETAH [65].

Najnowsza metaanaliza obejmująca 40 badań randomizowanych (łącznie ponad 4 tysiące 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 [78].

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 [79]. W prospektywnym badaniu randomizowanym u 40 pacjentów z ADHF oczekujących na przeszczep serca, wykazano lepsze wskaźniki funkcji nerek w grupie przydzielonej do podawania lewozymendanu [80].

Metaanaliza podsumowująca zróżnicowane grupy krytycznie chorych pacjentów, także poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, leczonych lewozymendanem, wykazała 48% zmniejszenie ryzyka terapii nerkozastępczej, a ostre uszkodzenie nerek wystąpiło rzadziej [81]. Lewozymendan jest wymieniany jako lek o działaniu ochronnym dla nerek ze wskazaniem na bezpieczeństwo i możliwe korzyści w kontekście wstrząsu kardiogenego lub septycznego, zespołu sercowo-nerkowego, wyprowadzania pacjentów z ECMO lub wentylacji mechanicznej [82].

Lewozymendan a wątroba

Dysfunkcja wątroby to silny i niekorzystny czynnik predykcyjny zarówno w przewlekłej jak i ostrej HF [83-85].

Mechanizm upośledzenia funkcji wątroby w HF jest dwojaki. W AHF obniżenie rzutu serca i w konsekwencji hipotonia oraz hipoperfuzja prowadzą do niedokrwienia narządu, a w efekcie do cytolizy hepatocytów. W ADHF zastój i przekrwienie bierne w sinusoidach wątroby powodują ucisk na struktury zrazików wątrobowych, w tym kanalików i przewodów żółciowych, skutkując zwiększeniem rozmiarów hepatocytów, co w konsekwencji potęguje

nacisk na kanaliki żółciowe–Poprawa funkcji serca- zwiększenie rzutu, zmniejszenie stopnia zastoju- zapobiegają dalszemu uszkodzeniu hepatocytów i poprawiają globalną czynność wątroby [83].

Zaburzenia czynnościowe wątroby zmieniają eliminację i metabolizm wielu leków. Eliminacja lewozymendanu odbywa się głównie drogami pozawątrobowymi (54% z moczem i 44% z kałem) [2]. Bardzo 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) [2]. 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 [86].

W badaniach wykazano korzystny wpływ leku na metabolizm i funkcję wątroby. Obserwowane działania wiążą się ze stabilizacją hemodynamiczną układu krążenia w efekcie wzrostu inotropizmu kardiomiocytów, jak i działania wazodylatacyjnego.

W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że podanie lewozymendanu znacznie redukuje nasilenie apoptozy hepatocytów. To działanie wynika z otwarcia kanałów mitochondrialnych – mitoATP-K⁺ kanał, co prowadzi do hiperpolaryzacji, a w konsekwencji zmniejszenia przepuszczalności błon mitochondrialnych, redukcji uwalniania cytochromu C oraz bezpośrednio zapobiega zmniejszeniu ekspresji czynników 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 tlenu azotu i poprawa perfuzji wątrobowej [87,88].

Korzyści ze stosowania lewozymendanu udowodniono również w badaniach przeprowadzonych w grupie chorych ze wstrząsem kardiogennym lub septycznym. W porównaniu do dobutaminy zastosowanie leku w tej grupie pacjentów poprawia ukrwienie wątroby w układzie tętniczym (wzrost perfuzji tętniczej oraz obniżenie oporu tętnicy wątrobowej), jak i w układzie wrotnym (redukcja zastojów żylnych i nadciśnienia wrotnego) [89,90].

Lewozymendan w nietypowych postaciach ostrej niewydolności serca; kardiomiopatia Takotsubo, kardiomiopatia połogowa, 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 [91]. Stąd poza użyciem mechanicznych metod czasowego wspomagania krążenia w tej szczególnej sytuacji, podejmowano także udane próby stosowania lewozymendanu. Santoro i wsp. opisali serię 13 kolejnych chorych z kardiomiopatią Takotsubo ze znacznym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory, EF <35%, u których zastosowano w ciągu pierwszej doby od przyjęcia 24-godzinny dożylny wlew lewozymendanu bez dawki nasycającej [92]. Leczenie było dobrze tolerowane. U wszystkich chorych zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie stanu klinicznego oraz LVEF ($51 \pm 8\%$, $p < 0,001$). Autorzy podsumowują, iż stosowanie lewozymendanu w ostrej fazie kardiomiopatii Takotsubo może być korzystne oraz jest najprawdopodobniej bezpieczne. Eksperti grupy roboczej ds. kardiomiopatii Takotsubo HAFA/ESC wymieniają lewozymendan jako lek możliwy do zastosowania we wstrząsie kardiogennym włączającym kardiomiopatię Takotsubo w szczególności przy braku możliwości zastosowania czasowego wspomaganie mechanicznego [91].

Niejednoznaczne są wyniki stosowania lewozymendanu w AHF włączającej kardiomiopatię połogową. Opisano pojedyncze przypadki, w których zastosowanie

lewozymendanu przyniosło korzystne efekty [93,94]. 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 [95]. W chwili obecnej lewozymendan w ostrej niewydolności serca wikłającej kardiomiopatią połogową powinien być stosowany w oparciu o indywidualną ocenę sytuacji klinicznej i stanu hemodynamicznego pacjentki. Lewozymendan może być także rozważany w leczeniu wstrząsu kardiogenego 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 przypadku Ca-blokerów oraz katecholamin lub inhibitorów fosfodiesterazy jest nieskuteczne.

Powikłania/działanie niepożądane terapii

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. Uważa się, że w celu zapewnienia bezpieczeństwa podawania lewozymendanu należy monitorować ciśnienie, częstość rytmu serca, masę ciała, stężenia sodu i potasu oraz kreatyniny podczas wlewu leku. Ciśnienie skurczowe w granicach 85-100 mmHg nie wyklucza możliwości leczenia powtarzanymi wlewami, pod warunkiem wykluczenia lub wyrównania hipowolemii. W przypadku znacznej hipotonii może istnieć potrzeba przejściowego zmniejszenia dawki i/lub dodania wazopresora, np. noradrenaliny. Pominięcie lub zmniejszenie porannej dawki diuretyku

przed włączeniem lewozymendanu może pomóc w uniknięciu nagłego zmniejszenia ciśnienia i pogorszenia czynności nerek [96].

Nie należy stosować wlewu lewozymendanu w przypadku [97]:

- hipotonii: SBP < 90 mmHg, zaś przy powtarzanej infuzji, lub tachykardii przy SBP < 80 mmHg;
- ciężkiego uszkodzenia nerek lub wątroby;
- hipokaliemii;
- istotnego zwężenia upośledzającego napełnianie lub opróżnianie komory;
- wywiadu *torsades de pointes*.

Nie powinno się stosować bolusa poprzedzającego wlew. Wlew powinien się zaczynać od dawki 0,1 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.

Piśmiennictwo:

1. 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.
2. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46: 535-552.
3. Summary of product characteristics. Simdax 2.5 mg/ml concentrate for solution for infusion. 2010. Orion Pharma. www.simdax.com/siteassets/simdax-spc.pdf. Accessed August 17, 2019.
4. 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.
5. Takahashi R, Talukder MA, Endoh M. Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol,* 2000; 400: 103-112.
6. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, 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: 412-415.
7. Jonsson EN, Antila S, McFadyen L, et al. Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol,* 2003; 55: 544-551.
8. Pagel PS, McGough MF, Hettrick DA, et al. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997; 29: 563-573.
9. Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, 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.

10. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, 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.
11. De Luca L, Sardella G, Proietti P, 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.
12. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, 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.
13. 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.
14. 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: 196-202.
15. de Lissovoy 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: 185-193.
16. 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: 103-111.
17. 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: 1422-1432.

18. 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: 1883-1891.
19. Belletti A, Castro ML, Silveti S, et al. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical. *Br J Anaesth*. 2015; 115: 656-675.
20. Pashkovetsky E, Gupta CA, Aronow WS. Use of levosimendan in acute and advanced heart failure: short review on available real-world data. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15: 765-772.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 891-975.
22. 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*. 2019; 9: 24.
23. 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.
24. Levy B, Buzon J, Kimmoun A. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25: 384-390..
25. Mebazaa A, 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: 290-301.
26. 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: 400-415.

26. 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: 281-289.
27. 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; 27: 573-579.
28. 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.
29. 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 multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 898-906.
30. Antoniades C, Tousoulis D, Koumallos N, et al. Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol Ther.* 2007; 114: 184-197.
31. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50: 257-263.
32. Garlid KD, Dos Santos P, Xie ZJ, 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.
33. Tawfik MK, El-Kherbetawy MK, Makary S. Cardioprotective and anti-aggregatory effects of levosimendan on isoproterenol-induced myocardial injury in high-fat-fed rats involves modulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and inhibition of apoptosis: comparison to cilostazol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018; 23: 456-471.

34. 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; 218: 150-157.
35. Fang M, Cao H, Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a meta-analysis. *Med Intensiva.* 2018; 42: 409-415.
36. Shang G, Yang X, Song D, 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: 453-463.
37. Zieliński T. Right heart failure – compendium for the cardiologist [in Polish]. *Kardiologia po Dyplomie.* 2015; 14.
38. Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm Circ.* 2018; 8: 1-7.
39. Harjola VP, Giannakoulas G, von Lewinski D, et al. Levosimendan in acute heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2018; 20 (Suppl I): I2-I10.
40. Płonka J, Bugajski J, Feusette P, et al. Levosimendan – a valuable player in the treatment of a right-sided heart failure [in Polish]. *Wiad Lek.* 2019; 72: 1586-1591.
41. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 2009; 37: 3017-3023.
42. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 2222-2227.
43. Alibaz-Oner F, Gurbuz OZ, Oner E, et al. Impact of levosimendan on right ventricular functions by using novel tissue Doppler derived indices in patients with ischaemic left ventricular failure. *Kardiol Pol.* 2013; 71: 1036-1041.

44. Poelzl G, Zwick RH, Grander W, et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz*. 2008; 33: 368-373.
45. 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.
46. 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: 1903-1912.
47. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1489-1492.
48. Missant C, Rex S, Segers P, et al. Levosimendan improves right ventriculovascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction. *Crit Care Med*. 2007; 35: 707-715.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Wiklund A, Kylhammar D, Radegran G. Levosimendan attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012; 59: 441-449.
53. Vildbrad MD, Andersen A, Holmboe S, et al. Acute effects of levosimendan in experimental models of right ventricular hypertrophy and failure. *Pulm Circ*. 2014; 4: 511-519.

54. Leather HA, Ver Eycken K, Segers P, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2339-2343.
55. Revermann M, Schloss M, Mieth A, et al. Levosimendan attenuates pulmonary vascular remodeling. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1368-1377.
56. 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.
57. Jiang R, Zhao QH, Wu WH, et al. Efficacy and safety of a calcium sensitizer, levosimendan, in patients with right heart failure due to pulmonary hypertension. *Clin Res J.* 2017; 12: 1518-1525.
58. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 43: 555-561.
59. Lepran I, Pollesello P, Vajda S, et al. Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006; 48: 148-152.
60. du Toit EF, Genis A, Opie LH, et al. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol.* 2008; 154: 41-50.
61. Soeding PF, Crack PJ, Wright CE, 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: 59-66.
62. 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: 51-57.

63. 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: 1016-1026.
64. Qiang H, Luo X, Huo J-H, Wang Z-Q. Perioperative use of levosimendan improves clinical outcomes in patients after cardiac surgery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018; 72: 11-18.
65. Landoni G, Lomivorotov V V, Alvaro G, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2021-2031.
66. 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: 2032-2042.
67. 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: 548.
68. 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: 1403-1410.
69. 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: 125-130.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 2013; 41: 2328-2335.
74. Lannemyr L, Ricksten SE, Rundqvist B, 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.
75. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail.* 2010;16(12):922-930.]
76. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction: The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. *JAMA.* 2013;310(23):2533–2543.
77. 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.
78. 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.
79. 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. *Cardiovasc Ther.* 2013; 31: 108-114.

80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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: 742-749.
84. 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: 1613-1618.
85. 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: 697-705.
86. 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.
87. Grossini E, Pollesello P, Bellofatto K, et al. Protective effects elicited by levosimendan against liver ischemia/reperfusion injury in anesthetized rats. *Liver Transpl.* 2014; 20: 361-375.
88. Grossini E, Bellofatto K, Farruggio S, et al. Levosimendan inhibits peroxidation in hepatocytes by modulating apoptosis/autophagy interplay. *PLoS One.* 2015; 10: e0124742.

89. 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: 719-727.
90. 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: 1486-1496.
91. 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: 8-27.
92. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther*. 2013; 31: e133-e137.
93. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, et al. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesth Analg*. 2004; 98: 822-824.
94. Benzet-Mazuecos J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. *Int J Cardiol*. 2008; 123: 346.
95. Biteker M, Duran NE, Kaya H, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100: 571-577.
96. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, 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.
97. 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.

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 cięła
pozaustrojowe utlenowanie krwi