

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Širdies nepakankamumo gydymo naujovė

Dagmara Reingardienė

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika

Raktažodžiai: širdies nepakankamumas, levosimendanas, simdaksas, kalcio jautriklis.

Santrauka. Širdies nepakankamumas – dažna klinikinė patologija. Širdies nepakankamumo gydymas brangus, todėl jis yra didžiulė našta pasaulio sveikatos apsaugos sistemai. Nepaisant medicinos mokslo progreso, širdies nepakankamumo prognozė tebėra bloga.

Levosimendanas yra naujas inotropinis vazodilatatorius. Jis stiprina širdies kontraktinę funkciją, didindamas miokardo jautrumą kalciui. Ypač gera jo savybė, kad vaistas nedidina deguonies poreikio miokarde. Levosimendanas taip pat gerokai mažina kraujagyslių pasipriešinimą, kraujospūdį plaučių arterijoje ir plaučių kraujagyslių rezistentiškumą. Taigi plečia arterijas, venas, vainikines širdies kraujagysles, turi antiišeminių savybių, palankiai veikia priblokštą miokardą. Vaistas gerai toleruojamas.

Apžvalginame straipsnyje analizuojamas levosimendano veikimo mechanizmas, jo farmakokinetika ir metabolizmas. Atliktos hemodinaminės studijos, kur buvo vertintas vaistas, ištirtas poveikis sergamumui, mirštamumui, vartojimo indikacijos ir kontraindikacijos, sąveika su kitais vaistais, sukelti šalutiniai poveikiai.

Išvadas

Levosimendanas – tai inodilatorius, neseniai pradėtas vartoti didelio laipsnio širdies nepakankamumui gydyti. Dėl širdies nepakankamumo pasaulyje kenčia apie 15 mln. žmonių, JAV – 4–5 mln. Pažymėtina, jog, nepaisant gydymo, šių ligonių būklė vis tiek palaipsniui blogėja. Dėl širdies nepakankamumo 1 mln. populiacijos tenka 3 tūkst. hospitalizavimo atvejų kasmet, vien tik JAV – per 2 mln. hospitalizavimo atvejų per metus. Dėl naujai atsiradusių širdies nepakankamumo reiškinių kasmet pasaulyje hospitalizuojama per 1,6 mln. žmonių. Amerikos širdies asociacijos duomenimis, kasmetinis šių ligonių hospitalizavimas ir tolesnis gydymas šaliai kainuoja 15 milijonų dolerių (2–3 proc. bendrojo JAV sveikatos apsaugos biudžeto) (1–4).

Ryškus širdies nepakankamumas gali būti ūminis (~1/3 visų širdies nepakankamumo atvejų) ir lėtinis (~2/3 širdies nepakankamumo atvejų). Ir ūminio, ir lėtinio širdies nepakankamumo prognozė nors ir priklauso nuo etiologijos, tačiau ji visuomet nepalanki. Mirtingumas nuo lėtinio širdies nepakankamumo ir Europoje, ir JAV siekia 61–68 proc. per penkerius metus, o kardiogeninis šokas, išstingęs dėl ūminio miokardo infarkto – per 50 proc. net tais atvejais, kai laiku atliekama vainikinių arterijų rekanalizacija (3, 4).

Levosimendanas (Simdax) – tai naujas preparatas širdies nepakankamumui gydyti, sukurtas „Orion Pharma“. Teigiamai įvertintas pirmiausia Švedijoje 2000 m. rugsėjį, o greitai ir kitose šalyse. Dabar vartojamas Austrijoje, Ispanijoje, Graikijoje, Portugalijoje, Amerikoje (nelicencijuotas tik Šiaurės Amerikoje). Vaistas įtrauktas į Europos kardiologų sąjungos rekomendacijas ūminiam širdies nepakankamumui gydyti (5–9).

Veikimo mechanizmas ir poveikis hemodinamikai

Levosimendanas

- Jautriklis kalciui miokarde (1, 3, 6, 8–14). Jis specifiskai prisiriša prie troponino C (TnC), kalciui jautraus proteino širdies raumenyje, atliekančio svarbų vaidmenį kontraktinėje funkcijoje. Tuomet TnC jautrumas intraceliuliniams kalcio jonams padidėja, ir širdies raumens kontrakcija sustiprėja. TnC yra įjautrinamas tik sistolėje, bet ne diastolėje, todėl teigiamas inotropinis poveikis pasireiškia be diastolinės relaksacijos pablogėjimo. Šis mechanizmas nenaudoja adrenerginio kelio, todėl ciklinio adezinmonofosfato ir kalcio kiekiai ląstelėse nepadidėja. Dabar dažniausiai vartojami inotropiniai vaistai veikia arba per adrenerginę nervų sistemą

(pvz., beta agonistai, fosfodiesterazės inhibitoriai), arba per natrio–kalio siurblius (pvz., digoksinas), ir visi jie didina intraceliulinio kalcio kiekį. O tai blogina širdies miocitų relaksaciją, ląstelių išgyvenimą, sudaro galimybę kilti aritmijoms. Todėl jie, nors ir sulėtindami širdies nepakankamumo progresavimą, neapsaugo ar net padidina mirtinumą (1–3, 6, 8, 10).

- Nedidina deguonies poreikio miokarde (1, 3, 6, 8, 10, 15).
- Turi teigiamą poveikį priblokštam (angl. *stunning*) miokardui, pvz., ligoniams, sergantiems ūminiu miokardo infarktu po angioplastikos (16).
- Ligoniams, sergantiems širdies nepakankamumu, mažina cirkuliuojančio prouždegiminio citokino interleukino-6 ir tirpių apoptozės mediatorių (tarpus ir susirūšusio Fas) kiekius (17).
- Atveria adenosintrifosfatui jautrius kalio kanalus, esančius kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse, todėl dilatuoja kraujagysles, kartu palengvina širdžiai ir prieškrūvį, ir pokrūvį. Dėl vainikinių arterijų vazodilatacijos turi antišeminį poveikį (1, 3, 6, 8–14).

- Ligoniams, sergantiems ryškiu širdies nepakankamumu, mažina plazmoje endotelino-1 ir nedidina norepinefrino koncentracijų, o sergančių nežymiu širdies nepakankamumu, šiek tiek didina norepinefrino koncentraciją ir sumažina prieširdžių natriuretinio peptido. Tai rodo, kad levosimendanas ligoniams, sergantiems širdies nepakankamumu, gali sukelti teigiamų neuroendokrininių pokyčių (6, 18).

- *In vitro* yra selektyvus fosfodiesterazės III inhibitorius, nors šį poveikį galbūt sąlygoja tik jo dozės, viršijančios terapines dozes (3, 8, 9, 12).

- Nedidina troponino, jautraus miokardo pažeidimo žymens kiekio (6, 8).

Levosimendano poveikis hemodinamikai ir diurezei pateikiamas lentelėje (3).

Levosimendanas širdies minutinį tūrį padidina 8–30 proc., pleištinį slėgį plaučių kapiliaruose sumažina 11–28 proc. Padidėjęs širdies minutinis tūris ir širdies indeksas pagerina kraujotaką širdyje, kepenyse, inkstuose. Skeleto skersaruožių raumenų aprūpinimas krauju nekinta. Sisteminis kraujagyslių atsparumas sumažėja nežymiai, bet arterinis kraujospūdis (AKS)

Lentelė. Levosimendano ir kitų vaistų, vartojamų širdies nepakankamumui gydyti, lyginamasis poveikis kraujotakai ir diurezei (3)

Vaistai	Minutinis širdies tūris	Plėštinis slėgis plaučių kapiliaruose	Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas	Vidurinis arterinis kraujospūdis	Širdies susitraukimų dažnis	Poveikis
Levosimendanas	↑↑↑	↓↓	↓↓	↓	↑	↔
Dobutaminas	↑↑↑	↓↔	↓	↓↔	↓↔	↓
Dopaminas 3–7 ng/kg/min. (vidutinės dozės)	↑↑	↑↔	↑↔	↑↑	↑	↑
Dopaminas 7–15 ng/kg/min. (didelės dozės)	↑	↑	↑↔	↑↑	↑↑	↔
Izoproterenolis	↑↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	↔
Norepinefrinas	↓↑↔	↑↔	↑↑↑	↑↑↑	↑↔↓	↔
Epinefrinas	↑↑	↑↔	↑	↑↔	↑↑↑	↔
Milrinonas/ Amrinonas*	↑↑	↓	↓↓	↓↔	↑↔	↔
Nitrovazodilatatoriai	↑↑	↓↓	↓↓	↓↔	↔	↑↑
Nesiritidas** (bNP)	↑	↓↓	↓↓↓	↓↔	↔	↑↑
Tezosentan (ET1 antag.) ***	↑↓	↓	↓↓	↓↓	↔	↔
Kilpiniai diuretikai	↔	↓↓	↓	↔	↔	↑↑↑

* fosfodiesterazės inhibitoriai; ** smegenų natriuretinis peptidas; *** endotelino-1 antagonistas.

↑ – didina; ↓ – mažina; ↔ – poveikio nėra.

turi tendenciją mažėti. Atrodo, kad vazodilatacinis poveikis pasireiškia anksčiau už inotropinį. Švirkščiant levosimendano po 0,05 µg/kg/min. ir 0,1 µg/kg/min. septynias dienas ligoniams, priklausantiems NYHA III–IV klasei, ir sistolinis, ir diastolinis AKS infuzijos metu mažėjo maksimaliai 6 mmHg mažesnės dozotės grupėje, 11 mmHg – didesnės dozotės grupėje (abiejose grupėse $p < 0,05$). Mažesnės dozotės grupėje AKS normalizuojasi infuzijos metu, didesnės – per dvi dienas po infuzijos.

Vidutinis širdies susitraukimų dažnis maksimaliai padažnėjo 18/min. (I grupėje) ir 26/min. (II grupėje) (abiejose grupėse $p < 0,001$). Pastebėta, kad, esant didelio laipsnio ryškesniam širdies nepakankamumui, širdies susitraukimų dažnis dažnėjo mažiau (1, 3, 5–8, 18–24).

Levosimendanas širdies elektrofiziologiją veikia nežymiai (24–26), PQ nekinta arba trumpėja ($p < 0,05$), QRS trukmė nekinta; QT intervalas trumpėja 10–15 ms (nereikšmingai), tačiau dėl širdies susitraukimų dažnio padidėjimo, QTc (pagal Bazett formulę) ilgėja 50 ms ($p < 0,001$). Aritmogeninio poveikio levosimendanas neturi (26–28).

Farmakokinetika ir metabolizmas (8, 9, 12, 22, 29–31)

Levosimendanas, švirkščiamas į veną, organizme pasiskirsto greitai. Nekintanti vaisto koncentracija kraujyje susidaro per 4 val. skiriant lašiniu būdu į veną. Greičiau vaisto poveikis pasireiškia sušvirkštus pradinę dozę boliusu. Yra linijinis ryšys tarp dozės dydžio ir vaisto koncentracijos kraujyje. Apie 97 proc. levosimendano susiriša su plazmos baltymais, daugiausia su albuminu. Puskiečio eliminacija – apie 1 val. Iš organizmo pašalinama su šlapimu ir išmatomis.

Apie 5 proc. levosimendano yra acetilinama į aktyvųjį metabolitą OR–1896. Šis susidaro iš tarpinio, taip pat aktyvaus metabolito OR–1855, o šis susidaro iš ekskretuojamo tulžies takais į žarnyną veikiant žarnyno bakterijoms. Nėra duomenų, ar kepenų liga bei žarnyno floros pokyčiai galėtų sąveikauti su šio metabolito susidarymu. Metabolitas OR–1896 susidaro lėtai. Didžiausia jo koncentracija kraujyje susidaro praėjus 1–2 dienoms po 24 val. trukmės levosimendano infuzijos nutraukimo. Apie 40 proc. OR–1896 susiriša su plazmos baltymais. Abiejų metabolitų puskiečio eliminacija trunka apie 80 val. OR–1896 poveikis hemodinamikai panašus į levosimendano. Su šiuo metabolitu ir siejamas išliekantis farmakologinis poveikis dar apie vieną savaitę po šio vaisto infuzijos nutraukimo.

Inkstų disfunkcija levosimendano koncentracijos plazmoje beveik neveikia, OR–1896 – eliminaciją prailgina. Kepenų cirozė nežymiai pailgina levosimen-

dano puskiečio eliminaciją. Jos poveikis OR–1896 gamybai ar metabolizmui nežinomas. Geriamojo levosimendano biologinis pasisavinimas – 85 proc. Šios vaisto formos farmakokinetika netirta (32).

Analizuojant levosimendano veiksmingumą, atliktos kelios studijos (6–9, 18, 21, 27–35). Ligoniai, kurių širdies nepakankamumas stabilus, NYHA III arba IV klasės.

RUSLAN studija (33). 504 ligoniai dėl širdies nepakankamumo po ūminio miokardo infarkto gydyti smūgine levosimendano doze, po to 6 val. trukmės infuzija. Levosimendanas, lyginant su placebo, ne tik palengvino širdies nepakankamumo reiškinius, bet ir sumažino mirtingumą. Mirties rizika per 24 val. nuo 8,8 proc. sumažėjo iki 4 proc.; per 72 val. nuo – 9,8 iki 4,7 proc. ($p = 0,045$); per 14 dienų – nuo 19,6 iki 11,7 proc. ($p = 0,031$); per 180 dienų – nuo 31,4 iki 22,6 proc. ($p = 0,05$).

LIDO studija (5, 34). Ją atliko 11-kos šalių 41 centras. 203 ligoniai, kuriems diagnozuotas ryškus širdies nepakankamumas, gydyti levosimendanu ar dobutaminu. Levosimendano smūginė dozė (24 µg/kg/10 min.) ir 24 val. infuzija 0,1 µg/kg/min., dobutamino – 5 µg/kg/min. infuzija taip pat 24 val. Jei širdies indeksas nepadidėdavo daugiau kaip 30 proc., tai po 2 val. dozė buvo didinama dukart. Poveikis hemodinamikai vertintas širdies indekso ir plaučių kapiliarų pleištinio slėgio pokyčiais. Nors levosimendano ligoniai toleravo geriau, tačiau didesnių hemodinamikos skirtumų ir šalutinių reiškinių tarp šių dviejų vaistų nepastebėta. Tačiau vėlesni gydymo rezultatai ir širdies nepakankamumo pasireiškimo, ir mirties rizikos požiūriu buvo daug geresni grupėje ligonių, gydytų levosimendanu. Po mėnesio širdies nepakankamumo požymiai levosimendanu gydytų ligonių grupėje parėškė 56 proc. rečiau, o mirštamumas sumažėjo nuo 20 proc. dobutamino grupėje iki 9,7 proc. ($p = 0,037$). Praėjus 6 mėn. po gydymo, mirties rizika levosimendano grupėje buvo mažesnė – 26,2 ir 38 proc., atitinkamai ($p = 0,027$).

Multicentrinė studija. Levosimendanu gydytas 151 ligonis, sergantis lėtiniu širdies nepakankamumu NYHA II–IV klasės. Levosimendano poveikis lygintas su placebo ir dobutaminu. Poveikis hemodinamikai vertintas pagal širdies indeksą. Švirkščiant levosimendano teigiamas poveikis pasireiškė 88 proc. ligonių, placebo – 14 proc., o švirkščiant dobutaminą – 70 proc.

Retrospektyvioji keturių didelių studijų (1004 ligoniai) analizė taip pat patvirtino, kad gydymas levosimendanu mažina mirtingumą. 698 ligonių, gydytų levosimendanu, mirtingumas per 31 dieną buvo 8,3 proc., kontrolinės grupės 306 ligonių – 13,4 proc. ($p < 0,002$).

Abbott laboratorija ir Orion tyrimų grupė XXI Europos kardiologų kongrese paskelbė savo studijos duomenis. Levosimendano 24 val. infuzija mažino ligonių, sergančių širdies nepakankamumu, mirtinumą per 6 mėnesius net 43 proc. palyginti su gydytu dobutaminu.

Vokiečių ir suomių mokslininkų grupė randomizuotoje studijoje tyrė levosimendano veiksmingumą 16 ligonių, sergančių širdies nepakankamumu, išsivysčiusiu po nuosruvio suformavimo operacijos. Levosimendanas, lyginant su placebo, žymiai mažino hipokinezinių miokardo segmentų skaičių ($p=0,011$), galinį diastolinį kairiojo skilvelio tūrį ($p=0,0006$), pagerino kairiojo skilvelio sistolinį tūrį ($p=0,006$).

Teigiamą levosimendano poveikį hemodinamikai patvirtino ir keičiamo vaisto dozavimo (151 lig.), ir dozavimo didinimo (146 lig.) studijos bei eksperimentiniai tyrimai, atlikti su šunimis, jūros kiaulytėmis, paršiukais (12, 14, 30, 36, 37).

Indikacijos levosimendanui vartoti (1, 3–9, 19, 28, 33, 38)

Levosimendano gali būti skiriama tik stacionare ir stebint hemodinamiką. Aišku, šio vaisto skiriama tik tuomet, kai įprastinis širdies nepakankamumo gydymas nepakankamas – tai:

- Ūminis širdies nepakankamumas. Europos ir Lotynų Amerikos kardiologų, intensyviosios terapijos gydytojų sutarimu levosimendanas turėtų būti pirmojo pasirinkimo vaistas, kai neveiksmingi nitratai ir (ar) diuretikai ir (ar) neinvazinė ventiliacija (angl. *continuous positive airway pressure*).
- Kardiogeninis šokas, priklausantis nuo katecholaminų (šią indikaciją patvirtino Barselonoje 2002 m. įvykęs Europos intensyviosios terapijos kongresas) (39).
- Greitai progresuojanti virusinė arba pogimdyminė dilatacinė kardiomiopatija, miokarditas ir širdies nepakankamumas (4, 38, 40).
- Ūminis širdies nepakankamumas, ypač dažnai mažo minutinio tūrio sindromas po širdies operacijų (nuosruvio suformavimo operacijos, vožtuvų persodinimo). Nors levosimendano vartojimo patirtis po širdies operacijų dar nedidelė, bet šis vaistas Europoje vis dažniau vartojamas (4, 5, 23, 35, 41).
- Kairiojo arba dešiniojo skilvelių funkcijai pagerinti, kad būtų greičiau galima atjungti ligonius nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos aparatų (intensyviosios terapijos skyriuose) (4, 7, 38).
- Ūminis dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumas, pvz., po širdies persodinimo operacijos įvykus masyviai plaučių arterijos tromboembolijai ir t. t. (4, 42).
- Paūmėjęs lėtinis širdies nepakankamumas bet ko-

kios etiologijos (išeminės, dilatacinės, hipertoninės ar mišrios).

- Didelio laipsnio lėtinis širdies nepakankamumas, išeminė širdies liga ir numatoma didelės apimties operacija. Tokiems ligoniams po operacijos (per pirmąsias tris dienas ir dažniausiai tarp 12 ir 32 val. po operacijos) paryškėja miokardo išemija, įvyksta net ūminiai miokardo infarktas, pasunkėja širdies nepakankamumas. Manoma, kad levosimendanas po operacijos būtų idealus vaistas miokardo išemijai, plaučių edemai gydyti (4, 7, 38).

Kaip minėta, levosimendanas gerina ir priblokštą miokardo funkciją ligoniams, sergantiems ūminiais išeminiais sindromais po angioplastikos (16).

Manoma, kad vaistas tinkamas ir diastoliniam širdies nepakankamumui gydyti. Geriamasis levosimendanas tiktų ligoniams, sergantiems nežymiu ir vidutinio laipsnio širdies nepakankamumui, gydyti, tačiau jo veiksmingumas dar netirtas (32).

Dozavimas (5, 6, 8, 9, 18, 24, 27, 33, 34, 43, 44)

Iš pradžių rekomenduojama sušvirkšti į veną (periferinę ar centrinę) smūginę levosimendano dozę 6–24 $\mu\text{g/kg}$ per 10 minučių. Po to infuzija 0,05–0,2 (dažniausiai 0,1) $\mu\text{g/kg/min}$. 6–24 val., net 7 dienas (dažniausiai – 24 val.).

Dozė ir gydymo trukmė turi būti individualizuoti atsižvelgiant į ligonio būklę bei reakciją į vaistą. Dėl vyresnio ligonių amžiaus, lyties dozės modifikuoti nereikia.

Levosimendanas (po 5 ir 10 ml; 1 ml turi 2,5 mg vaisto) yra geltonos arba oranžinės spalvos. Skiedžiamas su 5 proc. gliukozės tirpalu, tada netenka spalvos. Norint paruošti 0,025 mg/ml infuziją į 5 proc. 500 ml gliukozės tirpalą, sušvirkščiami 5 ml levosimendano, o 0,05 mg/ml infuzijai – 10 ml. Kartu su vaistu į prijungtus intraveninius kateterius gali būti sušvirkšta furozemido, digoksino, gliceriltrinitrato. Didesnė pradinė levosimendano dozė sukelia stiprų hemodinaminį poveikį, bet gali sąlygoti dažnesnius šalutinius poveikius. Reakcija į vaistą vertinama po 30–60 min. Jeigu ji per ryški (hipotenzija, tachikardija), infuzijos greitis gali būti sumažintas iki 0,05 $\mu\text{g/kg/min}$. arba infuzija išvis nutraukta. Jei pradinė dozė toleruojama ir reikalingas didesnis hemodinaminis poveikis, infuzijos greitis gali būti padidintas iki 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$. Priklausomybės vaistui neatsiranda. Hemodinaminis poveikis po 24 val. infuzijos išlieka mažiausiai 24 val., paprastai – 3–5 (net 9) dienas. Poveikis AKS išlieka 3–4 dienas, širdies susitraukimų dažniui – 7–9 dienas. Apie pakartotinio levosimendano vartojimo dažnį patirties nėra. Po infuzijos nutraukimo ligonis stebimas (EKG, AKS, ŠSD ir kt.) mažiausiai tris dienas arba iki stabilios klinikinės būklės, o esant inkstų arba kepenų

disfunkcijai – penkias dienas.

Tiriama vaisto transdermalinė penetracija, geriamojo vaisto formos.

Specialieji perspėjimai vartojant levosimendaną (4, 6, 8, 9, 43)

- Esant nežymiesiems ir vidutiniams inkstų, kepenų funkcijos sutrikimams, levosimendaną reikėtų vartoti atsargiai. Kai kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min. ar yra kepenų nepakankamumas, vaistas nerekomenduotinas.
 - Vaikams iki 18 metų levosimendano neskiriama, nors literatūroje aprašytas sėkmingas kūdikio gydymo šiuo preparatu atvejis (45, 46).
 - Kontraindikacijos (7, 24, 28, 44): padidėjęs jautrumas vaistui ar jo komponentams (povidonui ir kt.), ryški hipotenzija (sistolinis kraujospūdis <85 mmHg), tachikardija; buvusi verpstinė skilvelių tachikardija. Atsargiai reikėtų skirti šį vaistą esant prieširdžių virpėjimui ir dažnam skilvelių susitraukimui.
 - Atsargiai levosimendaną reikėtų vartoti esant bet kokios etiologijos QT intervalo pailgėjimui ir tais atvejais, jei kartu su šiuo vaistu skiriama vaistų, ilginančių QT.
 - Esant hipertrofinei subaortinei stenozei, levosimendanas gali paryškinti hipotenziją.
 - Nėra informacijos apie levosimendano vartojimą sergant restrikcine ar hipertrofine kardiomiopatija, esant mitralinio vožtuvo nesandarumui, dešiniojo skilvelio infarktui, gyvybei grėsmingų aritmijų per paskutinius tris mėnesius. Ribota patirtis apie levosimendano skyrimą ligoniams, laukiantiems širdies persodinimo.
 - Nėščioms moterims šį vaistą galima skirti tik išskirtiniais atvejais, nes eksperimentinėse studijose su gyvūnais levosimendanas toksiškai veikė reprodukciją (8, 9).
 - Nežinoma, ar levosimendanas patenka į motinos pieną, todėl moteris, vartojanti jį, neturėtų maitinti kūdikio 14 dienų po infuzijos (8, 9).
- Šalutiniai reiškiniai*** (4–6, 8, 9, 27, 28, 33, 34)
- Hipotenzija sąlygota vazodilatacijos. Hipotenzijos korekcijai tinka vazopresoriai (pvz., dopaminas ligoniams, sergantiems širdies nepakankamumu, ar adrenalinas ligoniams po širdies operacijų) ar parenteriniai skysčiai, jei įtariama hipovolemija.
 - Gali sumažėti hematokritas. Manoma, kad tai įvyksta dėl skysčių persiskirstymo, didesnio jų kiekio patekimo į kraujagysles.
 - Gali sumažėti ekstraląstelinio kalio kiekis. Tai siejama su simpatinės nervų sistemos aktyvacija ir kalio patekimu į ląsteles.
 - Sinusinė tachikardija – refleksinė, sąlygota hipo-

tenzijos.

- Kiti: infuzijos vietos skausmingumas, galvos skausmas, svaigimas, pykinimas, vėmimas, ekstrasistolės, miokardo išemija. Pats levosimendanas nesukelia ir nesunkina miokardo išemijos. Jis gali tik pagerinti ją. Tačiau, žymiai sumažėjus AKS, gali pablogėti vainikinių arterijų perfuzija ir vystytis išemija.

Visi išvardyti šalutiniai reiškiniai reti. Teigiama, kad *levosimendanas saugesnis vaistas už visus dabar esančius inotropinius vaistus* (4–6, 8, 9, 18, 21, 24, 27, 28, 33, 34, 43, 44).

Visi autoriai pabrėžia pagrindinį jo teigiamą poveikį – *mažinti mirtingumą* (1, 2, 5, 6, 8, 9, 19, 24, 26, 27).

Sąveika su kitais vaistais (31, 44)

Levosimendanas nesustiprina varfarino poveikio ir apskritai neturi įtakos kraujo krešumui (47).

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, dihidropiridiniai grupės kalcio kanalų blokatoriai antagonistai levosimendano hemodinaminio poveikio (48, 49) nekeičia, todėl saugiai gali būti skiriami kartu.

Levosimendano ir izosorbido-5-mononitrato darinys gulinčiam ligoniui neturi didesnės įtakos arteriniam kraujospūdžiui, tačiau ortostatinio mėginio metu žymiai padidina širdies susitraukimų dažnį. Kartu su levosimendanu skiriami kiti nitratai AKS sumažėjimui įtakos neturi (50).

Levosimendanas neveikia digoksino ir beta adrenoreceptorių blokatorių farmakokinetikos. Ypač aktualu ir palanku, kad beta blokatorių fone levosimendano teigiamas poveikis hemodinamikai išlieka. Gydant širdies nepakankamumą dažnai vartojami beta adrenoreceptorių blokatoriai. Manoma, kad po poros metų juos vartos per 50 proc. ligonių, sergančių širdies nepakankamumu. Vis daugiau ligonių, patenkančių į stacionarą dėl širdies nepakankamumo paryškėjimo, bus vartoję beta adrenoreceptorių blokatorius. Tada beta agonistai, tokie kaip dobutaminas yra neveiksmingi ar net pavojingi, nes reikia vartoti didesnes jų dozes. Tokiems ligoniams levosimendanas būtų idealus vaistas (2, 4, 6, 8, 27, 28, 31, 44).

Išvada

Levosimendanas yra naujas išskirtinis inodilatorius ir pirmojo pasirinkimo medikamentas ne tik stiprinantis širdies kontraktiliškumą, bet svarbiausia – gerinantis ligonių išgyvenimą. Mirtingumui sumažinti jis yra unikalus palyginti su kitais inotropiniais vaistais. Jei studijos tai patvirtins, levosimendanas taps pirmojo pasirinkimo vaistu gydyti ligonius, sergančius didelio laipsnio širdies nepakankamumu (1–3, 5, 7, 38).

The novelty in the treatment of heart failure

Dagmara Reingardienė

Clinic of Intensive Care Medicine, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: heart failure, levosimendan, simdax, calcium sensitizer.

Summary. Heart failure is a very common clinical pathology. The treatment of heart failure is expensive; therefore, it is a large burden on the health care system in the world. Despite many recent advances in heart failure therapy, the prognosis remains poor. Levosimendan is a novel inotropic vasodilator agent. This drug induces enhanced contractility mainly via its calcium sensitizing actions. Levosimendan does not increase myocardial oxygen demand and also reduces significantly systemic vascular resistance, pulmonary artery pressure, and pulmonary vascular resistance. It causes venous, arterial, and coronary vasodilation. The drug is not proarrhythmic, has anti-ischemic and anti-stunning effects. It is well-tolerated drug for the treatment of cardiac failure.

This review article discusses mechanism of action of levosimendan, its pharmacokinetics and metabolism, hemodynamic studies with this drug, effects on morbidity and mortality, therapeutic indication for its use, contraindications, special warnings and precautions for use, interactions with others medical products, undesirable effects of levosimendan.

Correspondence to D. Reingardienė, Clinic of Intensive Care Medicine, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania

Literatūra

- Sharma M, Teerlink JR. A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:254-63.
- Graul AJ. The year's new drugs. *Drug News Perspect* 2001; 14:12-31.
- Tallaj JA, Bourge RC. The management of acute decompensated heart failure – 2003. *Insuf Cardiaca Heart Failure* 2003;12:1-11.
- Cavana M, Pignataro C, Fraticelli A, Mebazaa A. The clinical experience with levosimendan in anesthesiology and in the intensive care unit. *Ital Heart J* 2003;4S:61-4.
- Follath F. Levosimendan in patients with low-output heart failure: lessons from the LIDO trial. *Ital Heart J* 2003;4 Suppl 2:34-8.
- Lehmann A, Boldt J, Kirchner J. The role of Ca^{++} – sensitizers for the treatment of heart failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:337-44.
- Delle Karth G, Heinz G. Levosimendan in cardiology and intensive care medicine. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:6-14.
- Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;65:613-27.
- Cleland JG, Nikitin N, Mc Gowan J. Levosimendan: first in a new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:9-19.
- Endoh M. Mechanism of action of Ca^{2+} sensitizers – update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:397-403.
- Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpelainen J. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca^{2+} sensitization. *Eur J Pharmacol* 2004;486:1-8.
- Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, Kaheinen P, Haikala H, et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea-pig. *Eur J Pharmacol* 2004;486:67-74.
- Scoote M, Poole-Wilson PA, Williams AJ. The therapeutic potential of new insights into myocardial excitation–contraction coupling. *Heart* 2003;89:371-6.
- DuToit E, Hofmann D, McCarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the vivo pig model. *Heart* 2001; 86:81-7.
- Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated Guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43: 555-61.
- Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2177-82.
- Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadou C, Kostais G, Rigas A, Kyrzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1309-12.
- Nieminen M, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber F, Lehtonen L, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
- Mebazaa A, Erhardt L. Levosimendan: a new dual-action drug in the treatment of acute heart failure. *Int J Clin Pract* 2003; 57:410-6.
- Pieske M. Levosimendan in regional myocardial ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:379-81.
- Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Hausslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study

- investigators. *Circulation* 2000;102:2222-7.
22. Lehtonen LA, Antila S, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:187-203.
 23. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, Santangelo E, Amantea B. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:204-11.
 24. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-6.
 25. Toivonen L, Viitasalo M, Sundberg S, Akkila J, Lehtonen L. Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotropic levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:664-9.
 26. Lilleberg J, Ylonen V, Lehtonen L, Toivonen L. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:80-4.
 27. Levosimendan: a new dual-acting, non-arrhythmogenic drug in decompensated congestive heart failure. *Drug and Ther Perspect* 2001;17:1-5.
 28. McBride BF, White CM. Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1071-81.
 29. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, Eha J, Heikkilä A, Pohjanjousi P, 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;57:412-5.
 30. Takahashi R, Talukder MAH, Endoh M. Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;400:103-12.
 31. 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;55:544-51.
 32. Harjola VP, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Niemela M, Sundberg S. Oral levosimendan improves cardiac function and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:4-8.
 33. Moiseyev VS, Poder P, Andrejev N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, 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;23:1422-32.
 34. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, 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.
 35. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-28.
 36. Behrends M, Peters J. The calcium sensitizer levosimendan attenuates endotoxin-evoked myocardial dysfunction in isolated guinea-pig hearts. *Intensive Care Med* 2003;29:1802-7.
 37. Tassani P, Schad H, Heimisch W. Effect of the calcium sensitizer levosimendan on the performance of ischemic myocardium in anesthetized pigs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:435-41.
 38. Braun JP, Dopfner U, Kastrup M, Roots J, Borges A, Schneider M, et al. Levosimendan. Clinical indications of a new vasoactive substance. *Anaesthesist* 2004;53:163-7.
 39. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, Neunteufl T, Huelsmann M, Kopp C, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1251-6.
 40. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesth Analg* 2004;98:822-4.
 41. Romana C, Kokotsakis J, Argyriou M, Soutzopolou C, Stratigopoulou P, Karamichali E. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients. *European J Anaesthesiology* 2004;21 Suppl 33:2.
 42. Mebazaa A, Karpatis P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure – from pathophysiology to a new treatment. *Intensive Care Med* 2004;30:185-96.
 43. Frishman WH. Advances in positive inotropic therapy: levosimendan. *Crit Care Med* 2003;31:2408-9.
 44. Gardipee W. Levosimendan: a positive “inodilator” prospect. *Drug Inform Serv* 2004;4(8):1-2.
 45. Luther YC, Schulze-Neick J, Stiller B, Ewert P, Redlin M, Nasser B, et al. Levosimendan – long-term inodilation in an infant with myocardial infarction. *Z Kardiol* 2004;93:234-9.
 46. Braun JP, Schneider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:228-30.
 47. Antila S, Jarvinen A, Honkanen T, Lehtonen L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and warfarin. *Eur J Clin Pharmacology* 2000;56:705-10.
 48. Antila S, Eha J, Heinpalu M, Lehtonen L, Loogna J, Mesikepp A, et al. Hemodynamic interactions of a new calcium sensitizing drug levosimendan and captopril. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:451-8.
 49. Poder P, Eha J, Antila S, Heinpalu M, Planken U, Loogna J, Mesikepp A, et al. Pharmacodynamic interactions of levosimendan and felodipine in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:451-8.
 50. Sundberg S, Lehtonen L. Hemodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacology* 2000;55:793-9.

Straipsnis gautas 2004 09 28, priimtas 2005 05 30

Received 28 September 2004, accepted 30 May 2005