
Levosimendan pri liečbe srdcového zlyhávania

PETER LESNÝ, EVA GONCALVESOVÁ, MILAN LUKNÁR, IVANA ŠTEFANKOVÁ
Bratislava, Slovenská republika

LESNÝ P, GONCALVESOVÁ E, LUKNÁR M, ŠTEFANKOVÁ I. **Levosimendan pri liečbe srdcového zlyhávania.** *Cardiol* 2005;14(6):301–306

Úvod: Mortalita pacientov s akútne dekompenzovaným chronickým srdcovým zlyháváním je vysoká. Levosimendan je účinným a bezpečným liekom v tejto skupine pacientov.

Cieľ: Posúdiť vplyv liečby levosimendanom na klinické, cirkulačné a neurohormonálne ukazovatele u pacientov s akútnym dekompenzovaným chronickým srdcovým zlyháváním.

Pacienti a metódy: Súbor tvorilo 15 pacientov (12 mužov) s akútne zhoršeným chronickým srdcovým zlyháváním. Priemerný vek pacientov bol 53 ± 9 rokov, ejekčná frakcia ľavej komory $19,8 \pm 5\%$. Všetci pacienti boli vo funkčnej triede NYHA IV. Základnou diagnózou u ôsmich pacientov bola dilatovaná kardiomyopatia, u siedmich koronárna choroba. Levosimendan sme podávali intravenózne v iniciálnej dávke $12 - 24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ počas 10 minút a následne kontinuálnou infúziou v dávke $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 24 hodín. Sledovali sme zmenu klinického stavu, diurézy, krvného tlaku, srdcovej frekvencie, základných biochemických parametrov a natriuretického peptidu typu B.

Výsledky: Denná diuréza sa zvýšila po podaní levosimendanu počas 24 hodín z $1\,940 \pm 760$ ml na $3\,290 \pm 820$ ml ($p < 0,001$). Priemerná denná diuréza druhý až šiesty deň po podaní levosimendanu bola $3\,100 \pm 1\,260$ ml. Natriuretický peptid typu B poklesol z $1\,849 \pm 828$ pg/ml na $1\,411 \pm 681$ pg/ml ($p = 0,02$). Funkčný stav sa zlepšil priemerne o jednu triedu klasifikácie NYHA. Nezaznamenali sme významnú zmenu krvného tlaku, srdcovej frekvencie ani základných biochemických parametrov. Jeden pacient zomrel na progresiu srdcového zlyhávania, ostatných sme prepustili domov.

Záver: Levosimendan významne zlepšil klinický stav, diurézu a neurohormonálnu aktiváciu u pacientov s akútne dekompenzovaným chronickým srdcovým zlyháváním. Priaznivý cirkulačný efekt levosimendanu pretrvával minimálne šesť dní po jeho podaní.

Kľúčové slová: levosimendan – srdcové zlyhávanie – diuréza

LESNÝ P, GONCALVESOVA E, LUKNAR M, STEFANKOVA I. **Levosimendan in the treatment of heart failure.** *Cardiol* 2005;14(6):301–306

Background: Mortality in acute decompensated chronic heart failure patients is high. Levosimendan is an effective and safe drug for this group of patients.

Aim: To present our experiences with levosimendan administration and assess the clinical, circulatory and neurohormonal response to treatment in patients with acutely decompensated chronic heart failure.

Patients and methods: The group consisted of 15 patients (12 males) with acutely decompensated chronic heart failure. The mean age of patients was 53 ± 9 years; left ventricular ejection fraction was $19,8 \pm 5\%$. All patients were in NYHA class IV. The underlying disorder was dilatative cardiomyopathy in 8 patients and coronary heart disease in 7 patients. Levosimendan was administered intravenously. The initial dose of $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ during the first 10 minutes was followed by continuous infusion by $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ during the next 24 hours. The change in clinical status, diuresis, blood pressure, heart rate, basic biochemical parameters, and B-type natriuretic peptide were followed.

Results: Daily diuresis increased from 1940 ± 760 ml to 3290 ± 820 ml ($p < 0,001$) during the 24 hours of levosimendan infusion. The mean daily diuresis from day 2 to day 6 after levosimendan administration was 3100 ± 1260 ml. B-type natriuretic peptide dropped from 1849 ± 828 pg/ml to 1411 ± 681 pg/ml ($p = 0,05$). Functional status was improved on average by one class in the NYHA classification. No significant changes in blood pressure, heart rate or biochemical parameters were observed. All but one patients were discharged from hospital. One patient died from progression of heart failure.

Conclusion: Levosimendan significantly promoted clinical state, diuresis and neurohormonal activation in patients with acutely worsened chronic heart failure. The favourable circulatory effect of levosimendan remained for at least 6 days after its administration.

Key words: Levosimendan – Heart failure – Diuresis

Srdcové zlyhávania (SZ) sa spája s vysokou morbiditou a mortalitou a jeho incidencia sa stále zvyšuje (1 – 3). Akútne SZ je charakterizované rýchlym nástupom symptómov v dôsledku abnormálnej srdcovej funkcie. Akútne dekompenzované SZ je miernejšou klinickou formou akútneho SZ, ktorá nespĺňa kritériá kardiogénneho šoku, pľúc-

neho edému alebo hypertenznej krízy (4) a vzniká „de novo“, alebo častejšie dekompenzáciou chronického SZ.

Pri liečbe akútne dekompenzovaného SZ sa často používajú pozitívne inotropné lieky. Prvým inotropikom zavedeným do praxe bol digoxín pred viac ako 200 rokmi a stále je prínosom u vybraných pacientov so SZ. Katecholamíny a inhibítory fosfodiesterázy III dokázali prechodne zlepšiť kontraktilitu ľavej komory (LK), ako aj redukovať symptómy SZ, ale v porovnaní s placebom zvyšovali mortalitu (5 – 10). Ich nepriaznivý vplyv na mortalitu sa vysvetľuje zvýšením spotreby kyslíka myokardom a intracelulárnej koncentrácie vápnikových iónov.

Z Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca Slovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 19. júla 2005; prijaté dňa 13. októbra 2005

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Peter Lesný, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, e-mail: peter.lesny@susch.sk

Novým liekom pri liečbe ťažkého dekompenzovaného SZ je levosimendan. Patrí do skupiny tzv. kalciových senzitizerov. Efekt levosimendanu sprostredkujú dva mechanizmy. Prvým je zlepšenie kontraktility väzbou levosimendanu na kardiálny troponín C, čo vedie k zvýšeniu senzitivity myofilament na kalcium bez zvýšenia jeho vnútro bunkovej koncentrácie (11). Nedochádza k porušeniu relaxácie. Pozitívne inotropný účinok nie je sprevádzaný významným nárastom spotreby kyslíka (12) ani zvýšením rizika malígnych arytmií (13). Druhým mechanizmom je vazodilatácia vén a artérií prostredníctvom otvorenia ATP senzitivných draslíkových kanálov v hladkom svalstve cievnej steny.

Pre svoj inotropný a súčasne dilatčný účinok sa levosimendan označuje aj ako inodilatátor. Levosimendan sa metabolizuje konjugáciou s glutatiómom na neaktívne metabolity a v menšej miere (asi 5 %) redukciu v čreve na metabolit OR-1855. Tento metabolit sa acetyluje na aktívny OR-1896. Levosimendan sa vylučuje v konjugovanej forme močom a stolicou. OR-1896 má podobne ako materský liek pozitívne inotropný účinok spôsobený priamou kalciovou senzitiváciou kontraktílných proteínov (14). Eliminčný polčas levosimendanu je asi jedna hodina, avšak polčas OR-1896 je asi 80 hodín (15, 16).

Použitie levosimendanu umožňujú dôkazy, ktoré pochádzajú z kontrolovaných, randomizovaných a zaslepených štúdií. Štúdia LIDO (17) porovnávala zmenu hemodynamiky pri liečbe levosimendanom alebo dobutamínom u 203 pacientov s akútne zhoršeným SZ, ktorí vyžadovali inotropnú liečbu. Levosimendan výraznejšie ako dobutamín zvyšoval minútový srdcový objem CO (1,1 vs 0,8 l . min⁻¹, p = 0,048) a znižoval tlak v zaklínení (-7 vs -3 mmHg, p = 0,003). Významné je aj pozorovanie, že hemodynamický efekt levosimendanu sa súčasným podávaním betablokátorov neoslabil. Na rozdiel od toho znižoval hemodynamický benefit dobutamínu. Táto skutočnosť má praktický význam v súvislosti s rastom frekvencie podávania betablokátorov pacientom s pokročilým SZ. V štúdiu LIDO (17) bola sekundárnym sledovaným parametrom mortalita za 31 dní. V tomto období zomrelo 7,8 % pacientov v skupine s levosimendanom a 17 % pacientov v skupine s dobutamínom. Sledovanie sa retrospektívne rozšírilo na 180 dní a mortalita pri levosimendane bola 26,2 % a pri dobutamíne 38 % (p = 0,029).

Bezpečnosť podávania levosimendanu u pacientov s akútnym infarktomyokardu (IM) s následným zlyháváním ľK sledovala placebo kontrolovaná, randomizovaná štúdia u 504 pacientov do piatich dní po akútnom IM (RUSSLAN study) (18). Primárne sledovaným parametrom bola symptomatická hypotenzia a/alebo isché-

mia myokardu. Výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe levosimendanom alebo placebo nebol rozdielny (13,4 % vs. 10,8 %, p = 0,45). Podobne ako v štúdiu LIDO (17) retrospektívne hodnotená šesťmesačná mortalita bola pri levosimendane nižšia ako v placebovej skupine (22,6 % vs. 31,4 %, p = 0,053).

V štúdiu CASINO (19) sa hodnotila mortalita pacientov s dekompenzovaným SZ s ejekčnou frakciou ľK menej ako 35 %. Pacienti boli randomizovaní do troch skupín: liečení levosimendanom (n = 98), dobutamínom (n = 96) alebo placebo (n = 97). Jedno- a šesťmesačná mortalita bola pri liečbe levosimendanom 6,1 %, respektíve 15,3 %, dobutamínom 12,8 %, respektíve 39,6 %, placebo 8,2 %, respektíve 24,7 %. Plánovalo sa zaradenie 600 pacientov, ale štúdiu predčasne z etických dôvodov ukončili pre jasný benefit levosimendanu oproti dobutamínu a placebo. Na druhej strane podávanie dobutamínu sa spájalo so signifikantne vyššou mortalitou ako podanie placebo.

V súčasnosti prebiehajú veľké mortalitné štúdie, ktorých výsledky sa očakávajú v najbližších šiestich mesiacoch. Európska SURVIVE porovnáva levosimendan s dobutamínom a REVIVE v USA a Kanade porovnáva levosimendan s placebo. Tieto štúdie majú poskytnúť jednoznačnú odpoveď na otázku, či liečba levosimendanom prináša okrem symptomatickej úľavy aj zlepšenie prežívania.

Cieľ práce

Prezentovať klinické skúsenosti s levosimendanom u pacientov s akútne dekompenzovaným chronickým SZ. Posúdiť vplyv levosimendanu na klinické, cirkulačné a neurohormonálne ukazovatele SZ.

Súbor pacientov a metódy

Levosimendan sme podali 15 pacientom hospitalizovaným pre akútne dekompenzované chronické SZ, ktorí vyžadovali parenterálnu inotropnú liečbu. Všetci pacienti mali ťažkú systolickú dysfunkciu ľavej komory a funkčne boli v triede NYHA IV. Charakteristika súboru je uvedená v **tabulke 1**. Vylučovacie kritériá boli symptomatická hypotenzia alebo systolický TK < 80 mmHg, tachykardia (srdcová frekvencia > 120 . min⁻¹), malígne arytmie, mechanická obštrukcia prietoku krvi, významná renálna insuficiencia (kreatinínemia > 250 umol . l⁻¹) a hepatálna insuficiencia (transaminázy > 10-násobok normy).

Levosimendan sme podávali v úvodnej bolusovej dávke 24 ug . kg⁻¹ hmotnosti počas 10 minút, u dvoch pacien-

Tabuľka 1 Charakteristika súboru**Table 1** Characteristics of the group

Parameter	N
Pacienti (z toho muži) [Patients (Males)]	15 (12)
Vek (priemer ± SD) (roky) [Age (Mean ± SD) (Years)]	53 ± 9
Základná diagnóza (Principal diagnosis)	
– DKMP (DCM)	8
– KCH (CAD)	7
EF LK (priemer ± SD) (%) [LVEF (Mean ± SD)]	19,8 ± 5

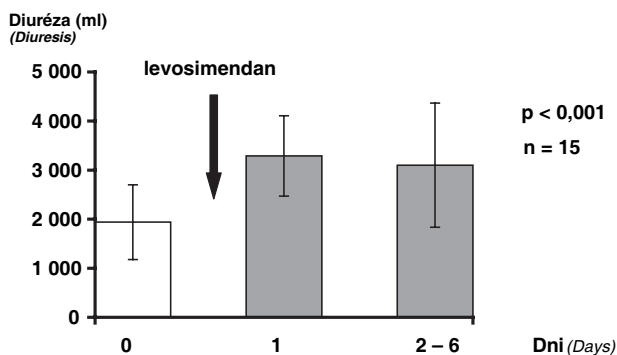
DKMP – dilatčná kardiomyopatia (DCM – Dilated cardiomyopathy), KCH – koronárna choroba (CAD – Coronary artery disease), EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), SD – štandardná odchýlka (Standard deviation), N – počet alebo hodnota parametra (Parameter number or value)

tov so systolickým TK < 90 mmHg sme podali bolusovú dávku 12 ug . kg⁻¹. Nasledovala infúzia 0,1 ug . kg⁻¹ . min⁻¹ na 24 hodín. V priebehu podávania infúzie s levosimendanom sa monitoroval elektrokardiogram a krvný tlak. Predchádzajúca liečba diuretikami a vazodilatanciami sa neprerušovala. Priemerná dávka furosemidu bola 280 mg intravenózne a počas infúzie levosimendanom sa nemenila. Pridružená liečba SZ je v uvedenej v **tabuľke 2**.

Tabuľka 2 Štandardná liečba**Table 2** Standard treatment

Liek (Drug)	N
Furosemid	15
ACEI	11
BB	7
Digoxín (Digoxin)	11
Spirololaktón (Spironolactone)	10

ACEI – inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (Angiotensin-converting enzyme inhibitor), BB – betablokátor (Betablocker), N – počet pacientov užívajúcich liek (Number of patients using drug)

**Graf 1** Denná diuréza pred podaním levosimendanom (0. deň), počas infúzie levosimendanom (1. deň) a v 2. – 6. dni

Graph 1 Daily diuresis before (day 0) and during levosimendan infusion (day 1) and on days 2 – 6

p – štatistická významnosť medzi diurézou v dňoch 0 a 1; 0 a 2 – 6 (p – Statistical significance between diuresis on days 0 and 1; 0 and 2 – 6)

Jedenástim pacientom sme podávali levosimendan ako primárnu inotropnú liečbu a štyrom pacientom sme nahradili dobutamín, na ktorý nebola dostatočná klinická a diuretická odpoveď. Dobutamín sme podávali v štandardnej dávke 5 ug . kg⁻¹ . min⁻¹. Ako nedostatočnú odpoveď na dobutamín sme hodnotili: nezlepšenie klinického stavu, pretrvávanie hypoperfúzie periférie a nedostatočnú diurézu.

Sledovali sme klinický stav, krvný tlak a srdcovú frekvenciu, diurézu, základné laboratórne parametre, natriuretický peptid typu B a nežiaduce účinky.

Na porovnanie rozdielov medzi sledovanými parametrami pred liečbou a po liečbe levosimendanom sme použili *párový t test*.

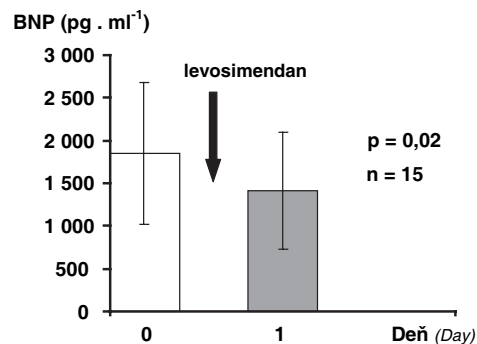
Výsledky

Pri infúzii levosimendanom sa v priebehu 24 hodín zvýšila diuréza z 1 940 ± 760 ml/deň pred jeho podaním na 3 290 ± 820 ml/deň (p < 0,001). Priemerná denná diuréza na druhý až šiesty deň po infúzii levosimendanom ostala zvýšená (3 100 ± 1 260 ml) a významne sa neodlišovala od diurézy počas infúzie (**graf 1**).

U troch zo štyroch pacientov, u ktorých sme podávali levosimendan po zlyhaní liečby dobutamínom, sme zaznamenali zvýšenie diurézy z 1 580 ± 580 ml/deň na 2 750 ± 950 ml/deň. U jedného pacienta sa diuréza ani klinický stav nezlepšili a existoval počas hospitalizácie na progresiu SZ.

Levosimendan významne zlepšil priemernú NYHA triedu: z 4,0 pred liečbou na 2,9 na šiesty deň po liečbe. V zlepšenom stave sme prepustili domov 14 pacientov.

BNP pokleslo v priebehu 24 hodín z východiskových 1 849 ± 828 pg . ml⁻¹ na 1 411 ± 681 pg . ml⁻¹ (**graf 2**).

**Graf 2** Natriuretický peptid typu B pred podaním (0. deň) a po podaní levosimendanom (1. deň)

Graph 2 Natriuretic peptide B before (day 0) and after levosimendan infusion (day 1)

Infúzia levosimendanu významne neovplyvnila systé-
mový krvný tlak, srdcovú frekvenciu, ani sérové koncent-
rácie nátría a kreatinínu (tabuľka 3).

Tabuľka 3 Krvný tlak a srdcová frekvencia pred infúziou a po infúzii levosimendanu (po 24 hodinách), sérové koncentrácie nátría a kreatinínu pred infúziou a šesť dní po infúzii levosimendanu

Table 3 Blood pressure and heart rate before and after levosimendan infusion (after 24 hours), serum sodium and creatinine concentrations before and 6 days after levosimendan infusion

Parameter	pred LS (Before LS)	po LS (After LS)	p
STK (mmHg) (SBP)	96 ± 13	99 ± 12	ns
SF (min ⁻¹) (HR)	84 ± 12	82 ± 7	ns
Natriémia (mmol . l ⁻¹)	135 ± 4,0	136 ± 4,4	ns
Kreatinínémia (umol . l ⁻¹)	137 ± 31	126 ± 30	ns

LS – levosimendan, STK – systolický krvný tlak (SBP – Systolic blood pressure), SF – srdcová frekvencia (HF – Heart rate), ns – nesignifikatný (Non-significant)

Všetci 15 pacienti dobre tolerovali úvodnú bolusovú dávku 12–24 ug . kg⁻¹ a u 14 pacientov sme ukončili kontinuálnu infúziu pôvodnou rýchlosťou 0,1 ug . kg⁻¹ . min⁻¹. U jedného pacienta sme pre symptomatickú hypotenziu redukovali rýchlosť infúzie na 0,05 ug . kg⁻¹ . min⁻¹, ktorú pacient toleroval. Iné nežiaduce účinky sme nezaznamenali.

Diskusia

Na podklade doterajších skúseností sa levosimendan indikuje u pacientov s ťažkým dekompenzovaným SZ a u pacientov so SZ pri akútnom IM, u ktorých je indikovaná inotropná liečba. Tieto indikácie uvádzajú aj odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre liečbu akútneho SZ z januára 2005 (4). V týchto indikáciách je levosimendan bezpečnejší ako dobutamín a jeho použitie na rozdiel od dobutamínu dokladajú randomizované štúdie (4).

Okrem toho sú publikované správy o benefite levosimendanu u pacientov s nízkym srdcovým výdajom po kardiokirurgických operáciách, kde je osobitne výhodná vlastnosť levosimendanu zvýšiť srdcový výdaj bez zvýšenia spotreby kyslíka (20). Ďalšou sľubnou oblasťou uplatnenia levosimendanu je aktivácia omráčeného myokardu pri akútnych koronárnych syndrómoch po PTCA. Dokázala sa redukcia počtu hypokinetických segmentov a zlepšenie systolickej funkcie v porovnaní s placebom (21). Na malom súbore pacientov sa osvedčilo pridanie levosimendanu ku katecholamínom pri liečbe kardiogénneho šoku (22, 23).

Podanie levosimendanu môže uľahčovať začiatok liečby betablokátormi, respektíve zvyšovanie ich dávok, a tým umožniť podávanie lieku s dokázateľným benefitom pre prognózu pacienta (24).

Levosimendan sme podali pacientom s ťažkým dekompenzovaným SZ, z ktorých väčšina boli čakatelia, alebo reálni kandidáti na transplantáciu srdca. O závažnosti SZ svedčí aj pridružená terapia a vysoká dávka intravenózneho furosemidu (priemerne 280 mg). Na druhej strane naši pacienti mali skromnú parakardiálnu morbiditu. Nebola prítomná závažná hepatálna ani renálna dysfunkcia. Vek našich pacientov bol podstatne nižší ako je priemerný vek pacientov so SZ v neselektovanej populácii.

Nástup diuretického účinku levosimendanu bol rýchly, o čom svedčí priemerný 70 % nárast diurézy v priebehu 24 hodín podávania lieku. Súčasne pozitívny diuretický efekt pretrvával minimálne šesť dní po podaní, hoci dávka furosemidu už bola podstatne nižšia ako pôvodná. Dlhší časový úsek sme nehodnotili, lebo niektorých pacientov sme prepustili domov. Dlhodobý hemodynamický účinok levosimendanu sa vysvetľuje aktívnym metabolitom OR-1896, ktorého eliminačný polčas je asi 80 hodín. Plazmatické hladiny aktívneho metabolitu závisia od acetylačného stavu pacienta. Takzvaní rýchli acetylátory majú trojnásobne vyššie koncentrácie OR-1896 v porovnaní s „pomalými acetylátormi“ (25). Aj v tomto ohľade sa levosimendan zásadne odlišuje od dobutamínu, pri ktorom nie sú známe aktívne metabolity, ani dlhodobý účinok. Zlepšenie diurézy u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dobutamín je pozoruhodné, ale malý počet pacientov núti k opatrnej interpretácii výsledkov.

Podávanie levosimendanu je jednoduché. Úvodná bolusová dávka sa odporúča 12 až 24 ug . kg⁻¹ v priebehu 10 minút. Literárne skúsenosti svedčia o hemodynamickej účinnosti aj nižších bolusových dávok 6 ug . kg⁻¹ (18), prípadne u nestabilných pacientov s výraznejšou hypotenziou možno začať podávať kontinuálnu infúziu bez bolusu (26). Optimálna dĺžka kontinuálnej infúzie je 24 hodín. Štúdia RUSLAN (18) ukázala účinnosť aj šesťhodinovej infúzie levosimendanu. Pri dlhšom (> 48 hodín) kontinuálnom podávaní levosimendanu sa nedokázal nárast benefitu, naopak narastala frekvencia nežiaducich účinkov, najmä hypotenzie a tachykardie. Kivikko a spol. (27) podávali levosimendan kontinuálne sedem dní a zistili výrazný nárast koncentrácie aktívneho metabolitu OR-1896 pri relatívne nízkej koncentrácii levosimendanu. Rýchlosť infúzie sa odporúča v rozsahu 0,05 až 0,2 ug . kg⁻¹ . min⁻¹. Za optimálnu rýchlosť infúzie sa považuje 0,1 ug . kg⁻¹ . min⁻¹, ktorá sa pri objavení nežiaducich účinkov redukuje na 0,05 ug . kg⁻¹ . min⁻¹, naopak pri nedostatočnom efekte sa môže zdvojnásobiť. Všetci naši pacienti dobre tolerovali bolusovú dávku. V priebehu kontinuálnej infúzie sa u jedného pacienta vyskytla symptomatická hypotenzia, ktorá ustúpila po redukcii rých-

losti infúzie na polovicu ($0,05 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Naše skúsenosti potvrdili veľmi dobrú toleranciu levosimendanu.

Natriuretický peptid typu B je neurohormón, ktorý sa dokázal najširšie uplatniť v klinickej praxi. Plazmatická koncentrácia BNP koreluje so závažnosťou SZ (28). Ukazuje sa, že spoľahlivo koreluje s hemodynamickými ukazovateľmi, najmä s plniacim tlakom ľavej komory (29). Biologický polčas je krátky (asi 20 minút), preto aktuálne odráža zmeny hemodynamiky. Z poklesu BNP v našom súbore môžeme usudzovať na pokles abnormálnej neurohormonálnej aktivity a nepriamo aj na zlepšenie hemodynamiky, najmä na zníženie plniacich tlakov.

Nezaznamenali sme významnú zmenu krvného tlaku ani srdcovej frekvencie. Napriek podstatnému zlepšeniu diurézy sme nezaznamenali významný pokles kreatinémie. Naš súbore môže byť malý na to, aby sa takáto súvislosť prejavila. Ďalším faktorom môžu byť aj relatívne dobré vstupné renálne funkcie u pacientov, ktorým sme levosimendan podali.

Nezistili sme významnú zmenu natriémie. Väčšina pacientov mala ľahkú hyponatriémiu. U žiadneho z pacientov sme natrium nehradili, všetci mali nesolenú diétu a reštrikciu príjmu tekutín. Napriek intenzívnej diuréze hyponatriémia sa neprehĺbila, čo vysvetľujeme zlepšením perfúzie obličiek s úpravou hormonálne podmienenej dilučnej hyponatriémie.

Záver

Levosimendan je účinný a bezpečný u pacientov s ťažkým dekompenzovaným SZ so zlou systolickou funkciou ľavej komory. Dávkovanie lieku je jednoduché. Z 15 pacientov liečených levosimendanom sme zaznamenali zlepšenie klinického stavu u 14 z nich. Jeden pacient zomrel na progresiu SZ. Signifikantne sa zvýšila diuréza. Pokles BNP svedčí pre redukciu abnormálnej neurohormonálnej aktivity. U jedného pacienta sme zaznamenali symptomatickú hypotenziu, ktorá ustúpila po redukcii rýchlosti infúzie.

Vzhľadom na účinnosť, bezpečnosť a pozitívny vplyv na prognózu by mal byť levosimendan v súčasnosti inotropikom voľby u pacientov s ťažkým dekompenzovaným chronickým SZ.

Literatúra

1. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951–957.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:281–288.
3. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318–1327.
4. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384–416.
5. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468–1475.
6. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1810–1816.
7. Cowley AJ, Skene AM. Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life? A trial of enoximone. Enoximone Investigators. *Br Heart J* 1994;72:226–230.
8. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996;76:223–231.
9. Capomolla S, Febo O, Opasich C, et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3:601–610.
10. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541–1547.
11. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, et al. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Moll Cell Cardiol* 1995;27:1859–1866.
12. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al. Effects of a new calcium sensitizer levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998;19:660–668.
13. Singh BN, Lilleberg J, Sandell E-P, et al. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999;83:16(I)–20(I).
14. Takahashi R, Talukder MAH, Endoh M. Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;400:103–112.
15. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after extended continuous infusion of levosimendan. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:412–415.
16. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43–51.
17. 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 doubleblind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
18. Moiseyev VS, Puder 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.
19. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2004;6:501–508.
20. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, et al. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Intern J Clin Pharmac & Ther* 2004;42:204–211.
21. 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. *JACC* 2004;43:2177–2182.
22. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesth Scand* 2003;47:1251–1256.
23. Lehmann A, Lang J, Boldt J, et al. Levosimendan in patients with cardiogenic Shock undergoing surgical revascularization: a case series. *Med Sci Monit* 2004;10:89–93.
24. Berger R, Huelsmann M, Moertl D, et al. The Ca²⁺ sensitizer levosimendan versus prostaglandin E1 as a bridge to increased beta-blockade in patients with refractory, decompensated chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003; (Suppl. 2):710.
25. Antila S, Pesonen U, Lehtonen L, et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its active metabolite OR-1896 in rapid and slow acetylators. *Eur J Pharm Sci* 2004;23:213–222.
26. Nieminen MS, Sundell EP. Considerations on the efficacy and safety of levosimendan in ischemic heart failure. *Ital Heart J* 2003; (Suppl. 2):39–44.
27. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43–51.
28. McCullough PA, Torbjorn O, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72–80.
29. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures. *Circulation* 2004;109:2432–2439.

Práca je venovaná životnému jubileu
Prof. MUDr. Juraja Fabiána, DrSc.