

Levosimendan mění indikace i dávkování

Jindřich Špinar, Jiří Vítovec*

*Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice,
I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

Špinar J, Vítovec J* (Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice, *I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika). **Levosimendan mění indikace i dávkování.** *Cor Vasa* 2007; 49(3):108–110.

Akutní srdeční selhání patří k velmi častým urgentním příhodám. Pod tímto syndromem rozumíme minimálně čtyři diagnostické jednotky: kardiogenní šok, plicní edém, hypertenzní krizi a akutní zhoršení srdečního selhání. Nová doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti i České kardiologické společnosti (ESC, ČKS) v doporučené léčbě uvádějí i levosimendan. Na základě velkých klinických studií však dochází ke změně názoru na hlavní indikace a na dávkování tohoto léku. Hlavní indikací je dekompenzace nemocného s chronickým srdečním selháním, které je léčeno betablokátory, které nevysazujeme. Není již doporučován bolus všem nemocným a celková dávka je poloviční a naopak délka podávání je delší. Jsou jasně definovány i dva hlavní nežádoucí účinky – arytmie a hypotenze.

Klíčová slova: Akutní srdeční selhání – Levosimendan – Indikace – Dávkování

Špinar J, Vítovec J* (Department of Medicine-Cardiology, Brno-Bohunice Teaching Hospital, *Department of Medicine-Cardiology-Angiology I, St Anna University Hospital, Brno, Czech Republic). **Levosimendan—revised indications and posology.** *Cor Vasa* 2007;49(3):108–110.

Acute heart failure is a very common emergency. This syndrome encompasses at least four diagnostic entities: cardiogenic shock, pulmonary edema, hypertensive crisis, and acute exacerbation of heart failure. The new recommendations for the diagnosis and treatment of acute heart failure developed by the European Society of Cardiology and by the Czech Society of Cardiology have included levosimendan as an option. However, large clinical trials have led to a revision of the main indications for and posology of this drug. The main indication is currently decompensation of the patient with chronic heart failure, treated with beta-blockers, which are not to be withdrawn. A bolus is no longer recommended for all patients; the total dose has been halved while extending the period of administration. The two main side effects, arrhythmia and hypotension, are also clearly identified.

Key words: Acute heart failure – Levosimendan – Indication – Dosing

Adresa: prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní-kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Akutní srdeční selhání je spojeno s vysokou úmrtností, ale i se značnou ekonomickou náročností léčby. Doporučení pro diagnostiku a léčbu tohoto klinického syndromu byla publikována v roce 2004 (ESC), resp. 2006 (ČKS), následována doporučeními pro chronické srdeční selhání (ESC 2005, ČKS 2007).^(4–7) Zlatý standard léčby tvoří tři lékové skupiny: 1. diuretika (především kličková), 2. vazodilatacia (nitráty, nitroprusid, neseritid) a 3. levosimendan.

Levosimendan představuje látku s pozitivně inotropním a vazodilatačním účinkem, nověji se hovoří i o výrazném lusitropním účinku, tedy zlepšení podajnosti a diastolické funkce levé komory.

Levosimendan byl zkoušen již v pěti velkých klinických studiích (LIDO, RUSSLAN, CASINO, REVIVE II a SURVIVE).^(1–3) Především studie LIDO a RUSSLAN byly vysoce pozitivní.

Studie LIDO (Efficacy and safety of intravenous levosimendan in severe low-output heart failure) randomizovala 203 nemocných k léčbě levosimendanem nebo dobutaminem. Levosimendan byl podáván v dávce 24 g/kg po dobu 10 minut, následován infuzí 0,1 g/kg/min po dobu 24 hodin. Dobutamin byl podáván v dávce 5 g/kg/min. Primárním cílem bylo hemodynamické zlepšení definované jako 30% vzestup minutového výdeje a 25% pokles tlaku v zaklínění. Primární cíl byl dosažen u 28 % nemocných léčených levosimendanem a u 15 % nemocných léčených dobutaminem ($p = 0,022$). Do 180 dnů po randomizaci zemřelo 26 % nemocných léčených levosimendanem a 38 % nemocných léčených dobutaminem ($p = 0,029$).

Studie RUSSLAN (Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer levosimendan, in patients with left

ventricular failure due to an acute myocardial infarction) sledovala 504 nemocných s akutním srdečním selháním při infarktu myokardu, resp. do 5 dní po akutním infarktu myokardu. Levosimendan byl podáván v bolusové dávce (6–12–18–24 g/kg) následován v kontinuální infuzi (0,1–0,2–0,3–0,4 g/kg/min). Primárním cílem byl výskyt hypotenze a ischemie myokardu, sekundárním cílem úmrtí a zhoršení srdečního selhání. Výskyt primárního cíle byl stejný u placeba a levosimendanu ($p = 0,39$), pouze u nejvyšší dávky levosimendanu (bolus 24 g/kg, infuze 0,4 g/kg/min) byl o něco vyšší. Výskyt úmrtí a zhoršení srdečního selhání bylo po 6 hodinách 2,0% po levosimendanu a 5,9% po placebu ($p = 0,033$); po 24 hodinách 4,0% po levosimendanu a 8,8% po placebu ($p = 0,044$). Po 14 dnech byla mortalita u nemocných úvodně léčených levosimendanem 11,7% a placebem 19,6% ($p = 0,031$) a po 180 dnech 22,6% po levosimendanu a 31,4% po placebu ($p = 0,053$). Účinnost na mortalitu tedy přetrvával ještě po půl roce.

Naopak poslední dvě studie vyvolávají stále rozpaky a diskuse.

Studie REVIVE II (Randomized Evaluation of Levosimendan) navázala na pilotní část REVIVE I a zařadila 600 nemocných. Kritériem pro zařazení do studie bylo akutní srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory méně než 35 % a přetrvávající dušnost v klidu při léčbě diuretiky a vazodilatátory. Primárním sledovaným cílem bylo klinické hodnocení stavu za 6 hodin, 24 hodin a 5 dní, a to ve smyslu zlepšení či zhoršení stavu. Primární sledovaný cíl byl dosažen na 0,015% hladině významnosti ve prospěch levosimendanu. Ze sekundárních cílů bylo pozorováno zkrácení hospitalizace o 2 dny ($p = 0,001$) a významné snížení BNP (brain natriuretic peptide) v prvních 5 dnech po podání levosimendanu ve srovnání s placebem ($p = 0,001$). Studii REVIVE II představil Milton Packer v rámci kongresu American Heart Association v Dallasu v listopadu 2005 a studie nebyla dosud publikována.

Studie SURVIVE (Survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support trial), přednesená na stejném kongresu profesorem Alexandrem Mebazou (Francie), je multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá, mortalitní studie srovnávající levosimendan a dobutamin u nemocných, přijatých do nemocnice s akutně dekompenzovaným srdečním selháním a EF LK < 30 %, u kterých i přes diuretickou a vazodilatační léčbu přetrvávala klidová dušnost a známky nízkého srdečního výdeje. Primárním konečným cílem byla mortalita z jakékoliv příčiny, od infuze inotropního léku do 180 dnů. Celková 180denní mortalita byla 26% ve skupině s levosimendanem a 28% ve skupině s dobutaminem. Rozdíl není statisticky významný ($p = 0,401$) a v absolutních počtech to znamenalo o 12 méně úmrtí ve skupině nemocných léčených levosimendanem. Levosimendan snížil plazmatickou koncentraci BNP významněji ($p < 0,0001$) než dobutamin a tento účinek přetrvával do 5. dne. Pokud jde o vedlejší účinky léčby, nebyl pozorován rozdíl v ovlivnění plazmatické koncentrace kreatininu, ve skupině s levosimendanem byl vyšší výskyt fibrilace síní (9,1% oproti 6,1%; $p < 0,05$) a méně epizod zhoršení srdečního selhání (12,3% oproti 17%; $p < 0,02$).

Studie REVIVE II a SURVIVE nebyly dosud publikovány, což je způsobeno především nejednotností řešitelského týmu na interpretaci výsledků. Mezinárodní „advisory board“ pro levosimendan se proto rozhodl, že nejpodstatnější informace ze všech studií zahrne do informačního letáku pro podávání levosimendanu, který tak ještě před publikací studií a před změnou guidelines umožní jeho správné používání.

Hlavní doporučené změny jsou:

1. Indikací levosimendanu není akutní srdeční selhání obecně, poněvadž toto zahrnuje příliš mnoho onemocnění a projevů.
Hlavní indikací je:
 - akutní srdeční selhání u nemocného se známým chronickým srdečním selháním a/nebo dysfunkcí levé komory;
 - výhodné je, pokud je nemocný „předlčen“ betablokátory, které nevysazujeme, můžeme ale snížit dávku;
 - je indikován u srdečního selhání se sníženou systolickou a/nebo diastolickou funkcí.
2. Doposud platné kontraindikace se nemění, navíc přibývá:
 - u nemocných s TKs < 100 mm Hg je třeba podávat velmi opatrně a bez bolusu;
 - u nemocných s renální insuficiencí (kreatinin > 150 mol/l) je třeba podávat levosimendan opatrně a redukovat dávku.
3. Významně se mění názor na bolus levosimendanu:
 - bolus levosimendanu podáváme tam, kde je bezpečný, a kde potřebujeme velmi rychlý nástup účinku;
 - plazmatické koncentrace levosimendanu s bolusem a bez bolusu se vyrovnají za 2 hodiny;
 - bolus u nemocných s TKs < 100 mm Hg zvyšuje riziko závažných komplikací.
4. Mění se názor na velikost dávky:
 - bolus: 6–12 g/kg (původně 12–24 g/kg);
 - infuze: 0,05–0,1 g/kg/min (původně 0,05–0,2 g/kg/min).
5. Mění se názor na délku infuze:
 - délka infuze není stanovena a závisí na stavu nemocného, infuze může být v rozmezí několika hodin až několika dní (původně 24 hodin).
6. Mění se názor na délku účinku:
 - délka účinku není známa, maximum je již v průběhu infuze a přetrvává minimálně 5 dní (původně 180 dní).
7. Jsou stanoveny dvě nejčastější komplikace:
 - arytmie – především fibrilace síní;
 - hypotenze;
 - již známá fibrilace síní ani hypotenze však není kontraindikací.

Při dodržování výše uvedených zásad je velmi pravděpodobné, že mnohem lépe vybereme vhodné nemocné k léčbě levosimendanem a budeme jim podávat lék ve správném dávkování.

LITERATURA

1. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative metaanalyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Failure* 2004;6:501–8.
2. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
3. Moiseyev VS, Poder D, 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. *Eur Heart J* 2002;23:1422–32.

4. Nieminen MS, Boehm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:383–416.
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
6. Špinar J, Hradec J, Lupínek P, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání – guidelines ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49:K5–K34.
7. Špinar J, Janský P, Kettner J, Málek I. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2006;48:K3–K31.

Došlo do redakce 8. 1. 2007

Přijato k otištění 18. 1. 2007

!!! UPOZORNĚNÍ !!!

Alpe-Adria Cardiology Meeting

Letošní sympozium Alpe-Adria Cardiology Meeting (AACM) se uskuteční v Brně. Původní návrh obvyklého třídního setkání bylo nutné redukovat pro malý zájem mladých kardiologů o aktivní účast. Nepomohlo ani odpuštění registračních poplatků (výjimečně za 15 let trvání této organizace), ani prodloužení termínu pro přihlášení abstraktů. Naplnily se tak naše obavy, že Brno není tak atraktivní jako místa v alpsko-adriatické oblasti, a dospěli jsme i k názoru, že účast na zahraničních sympozii, kongresech a sjezdech je podstatně jednodušší a snazší než v době vzniku této společnosti. Naše pochybnosti jsme vyjádřili ve Stránce k zamyšlení v minulém čísle *Cor et Vasa*.

K dnešnímu dni zaregistroval sekretariát kongresu celkem 38 ústních sdělení a 28 posterů. Je to příliš málo účastníků pro třídní zasedání v brněnském hotelu International, jak jsme původně plánovali. Navrhli jsme proto výboru České kardiologické společnosti změnu programu i místa. Výbor ČKS náš návrh přijal. Sympozium se uskuteční první den XV. výročního sjezdu České kardiologické společnosti jako jeho součást dne 13. 5. 2007 ve 12.00 hod. Bude organizováno v několika blocích, které budou uvedeny vyzvanými přednáškami předních kardiologů ze zemí alpsko-adriatické oblasti. V každém bloku budou zařazeny čtyři přednášky mladých kardiologů; bude pamatováno i na diskusi k posterům, které budou vystaveny v přilehlých místnostech.

Pevně věříme, že změnu programu budete akceptovat, a že i ve skromnějších podmínkách bude Alpe-Adria Cardiology Meeting úspěšná a přinese hodně nových poznatků i nových zkušeností pro přednášející i posluchače.

Všechny zveme na XV. Alpe-Adria Cardiology Meeting a těšíme se na shledanou.

Za organizační výbor prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc.