

# LEVOSIMENDAN A RENÁLNÍ FUNKCE

F. Málek, P. Ošťádal, A. Krüger, D. Vondráková, J. Matoušková, P. Neužil

## Souhrn

Pacienti se srdečním selháním mají často snížené renální funkce, zhoršení ledvinných funkcí má negativní prognostický význam a renální dysfunkce je také limitujícím faktorem úspěchu optimální farmakoterapie. Krátkodobý příznivý renoprotektivní efekt levosimendanu byl prokázán v hemodynamických studiích. Další práce pak prokázaly, že příznivý efekt levosimendanu na renální funkce může být dlouhodobý. Tento účinek je vysvětlován řadou mechanismů, kromě redistribuce krevního toku v ledvinách a venodilatačním efektem je to také protizánětlivý účinek levosimendanu.

## Klíčová slova

srdeční selhání – levosimendan – renální funkce

## Abstract

**Levosimendan and renal function.** Decreased renal function is usually observed in patients with heart failure, the impaired kidney functions have a negative impact on the outcome and renal dysfunction is a limiting factor for the effect of optimal medical therapy. A short-term renoprotective effect of Levosimendan was shown in hemodynamic studies. Other studies confirmed that the positive effect of Levosimendan on the kidney function is long-term. This effect is explained by several mechanisms of action; besides redistribution of renal blood flow, Levosimendan also has an anti-inflammatory effect.

## Keywords

heart failure – Levosimendan – renal function

## Úvod

Levosimendan patří do skupiny kalciových senzitivizérů, které regulují kontraktilitu zvýšením vazebné afinity troponinu C k vápníku. Kromě toho vedou tyto léky ke stabilizaci konformace komplexu troponin C-kalcium bez zvýšení vazebné afinity troponinu C k vápníku [1–3]. Tím se levosimendan liší od látek, které ovlivňují kontraktilitu za cenu nadbytku intracelulárního kalcia. Léky zvyšující kontraktilitu za cenu zvýšení buněčného kalcia účinkují prostřednictvím druhého posla cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) nebo nezávisle na účinku cAMP (digoxin). Do skupiny pozitivně inotropních léků účinkujících prostřednictvím cAMP patří agonisté beta receptorů sympatiku (např. dobutamin) a selektivní inhibitory fosfodiesterázy III (např. milrinon). Tyto léky jsou také používány v terapii pacientů s těžkým srdečním selháním [4,5].

Hemodynamické studie srovnávající levosimendan (LS) s dobutaminem prokázaly krátkodobý příznivý efekt LS na renální funkce [6]. Pacienti se srdečním selháním mají často snížené renální funkce a pokles ledvinných funkcí má negativní prognostický význam [7]. U pacientů s akutním srdečním

selháním má 30 % jedinců významné snížení ledvinných funkcí. U pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS) mělo podle některých autorů clearance kreatininu < 30 ml/min 39 % nemocných ve funkční třídě NYHA IV a 31 % jedinců ve třídě NYHA III [8,9].

Pokles ledvinných funkcí je tedy u pacientů se srdečním selháním významným a nezávislým rizikovým faktorem mortality. Snížení renálních funkcí se vyskytuje u pacientů s CHSS častěji než u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním a normální srdeční funkcí. Je také známo, že stupeň snížení renálních funkcí je silnějším ukazatelem rizika úmrtí než poškození srdeční funkce hodnocené ejekční frakcí levé komory (EF LK) a funkční třídou NYHA. Stupeň poškození renálních funkcí je rovněž na EF LK nezávislý [10–12].

## Farmakologické vlastnosti levosimendanu

Levosimendan má kromě pozitivně inotropního účinku, kterého je dosaženo stabilizací konformace komplexu troponin C-vápník, také účinek vazodilatační. Levosimendan se

váže s vysokou afinitou k troponinu C, senzitivizace kontraktálního aparátu je závislá na koncentraci kalcia a děje se v systole, takže pozitivně inotropního efektu je dosaženo bez ovlivnění diastolické relaxace [1].

Vazodilatační účinek levosimendanu je zprostředkován otevřením draslíkových kanálů hladkých svalových buněk žil i arteriol. Levosimendan má i slabou inhibiční aktivitu vůči fosfodiesteráze III *in vitro*, v terapeutických dávkách není tento efekt přítomen.

Levosimendan má nepřímý antiischemický efekt. Toho je dosaženo jak snížením spotřeby kyslíku v myokardu při snížení preloadu a afterloadu selhávajícího myokardu, tak přímou koronární vazodilatací. Levosimendan zvyšuje v terapeutických dávkách tepovou frekvenci a tento efekt je závislý na dávce. Pozitivně chronotropního účinku je dosaženo jak nepřímo reflexním zvýšením aktivity sympatiku jako odpovědi na snížení plicních tlaků, tak přímým účinkem levosimendanu na zkrácení zotavovacího času sinusového uzlu. Chronotropní účinek levosimendanu však není spojen se zvýšením rizika arytmií ani s nepříznivým efektem na variabilitu srdeční frekvence [13]. U pacientů s těžkou srdeční insuficiencí snižuje levosimendan koncentrace endotelinu-1 a nezvyšuje koncentrace noradrenalinu [14].

Biologická dostupnost levosimendanu je vysoká (85 %). Levosimendan je rychle distribuován a ustáleného stavu je při intravenózní aplikaci dosaženo do 4 hod při infuzi konstantní dávkou látky. Většina (97 %) látky se váže na plazmatické bílkoviny, zejména albumin, eliminační poločas léku je 1 hod. Eliminace levosimendanu se děje konjugací s následným vyloučením látky stolicí a močí. Malá část (5 %) levosimendanu je metabolizována na aktivní metabolit OR 1896, který má eliminační poločas až 80 hod a jeho farmakologický účinek přetrvává jeden týden. Tvorba aktivního metabolitu je však velmi pomalá, maximálních koncentrací OR 1896 je do-

saženo s odstupem po skončení 24hodinové infuze levosimendanu. Renální nebo jaterní insuficience neprodlužují eliminaci levosimendanu ani jeho aktivního metabolitu. Efekt levosimendanu není zatížen vznikem tolerance a po přerušení kontinuální infuze nebyl pozorován hemodynamický rebound fenomén [15].

### *Hemodynamický účinek levosimendanu*

Hemodynamický účinek levosimendanu u pacientů s chronickým srdečním selháním byl zkoumán v několika klinických studiích. V práci Nieminena et al studovali autoři hemodynamický účinek různých dávek levosimendanu u 151 pacientů s CHSS NYHA II–IV ischemické etiologie. Autoři prokázali, že kontinuální 24hodinová infuze levosimendanu v dávce 0,05–0,2 mg/kg/min, které předcházelo 10minutové podání bolusu látky 6–24 mg/kg, je spojena s významným snížením tlaku v plicnici v zaklínění (pressure wedge – PW), významným zvýšením tepového výdeje (stroke volume – SV) a minutového srdečního výdeje (cardiac output – CO) ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$  pro všechny dávky). Hemodynamické měření bylo provedeno na konci 24hodinové kontinuální infuze [16]. Krátkodobý hemodynamický a klinický účinek vzestupné dávky levosimendanu byl zkoumán ve studii 146 pacientů s CHSS NYHA III–IV, s průměrnou ejekční frakcí levé komory (EF LK) 21 %,  $PW > 15$  mmHg a srdečním indexem (cardiac index – CI)  $< 2,5$  l/min/kg<sup>2</sup>. Pacienti byli randomizováni k placebo nebo terapii levosimendarem v úvodní dávce 0,1 mg/kg/min, které předcházelo bolus 6 mg/kg s postupným zvyšováním dávky každou hodinu o 0,1 mg/kg/min do cílové dávky 0,4 mg/kg/min (každému zvýšení opět předcházelo bolus 6 mg/kg levosimendanu). Práce prokázala významný, na dávce závislý krátkodobý účinek levosimendanu oproti placebo, kdy dávky od 0,2 mg/kg/min výše vedly k významnému zvýšení CI, poklesu PW, snížení tlaku v pravé síni (right atrial pressure – RA) a tlaku v plicnici (pulmonary artery – PA). Snížení PW o  $\geq 25$  % jako primárního cíle studie bylo v 6. hod hemodynamického měření dosaženo u 43 % pacientů léčených levosimendarem a u 15 % nemocných na placebo ( $p < 0,001$ ), zvýšení SV o  $\geq 25$  % bylo dosaženo u 56 % pacientů na terapii levosimendarem vs 4 % nemocných na placebo ( $p < 0,001$ ). Studie

hodnotila také efekt levosimendanu na symptomatologii, kdy aktivní terapie byla spojena s významným snížením dušnosti ( $p = 0,037$  ve srovnání s placebem), větší procento pacientů léčených levosimendarem také popisovalo zmírnění únavy ( $p = 0,057$ ) [17].

Hemodynamický účinek levosimendanu byl porovnán se standardně používaným dobutaminem ve studii LIDO (Levosimendan Infusion vs Dobutamine Study). Z celkového počtu 203 nemocných s akutním zhoršením pokročilého CHSS bylo 103 pacientů randomizováno k terapii levosimendarem (bolus 24 mg/kg/10 min a kontinuální infuze 0,1 mg/kg/min) a 100 pacientů dostalo dobutamin v dávce 5 mg/kg/min během 24 hod. Primárního cíle, tj. snížení PW o  $\geq 25$  % nebo zvýšení CI o  $\geq 30$  % za 24 hod, bylo dosaženo u 28 % pacientů léčených levosimendarem a u 15 % nemocných léčených dobutaminem ( $p = 0,022$ ). Účinek levosimendanu na hemodynamiku byl větší než efekt dobutaminu a přetrvával na rozdíl od dobutaminu i za 6 hod po ukončení infuze. Tato studie přinesla překvapivé zjištění: během 180 dní zemřelo 26 % pacientů léčených levosimendarem a 38 % pacientů léčených dobutaminem a tento rozdíl byl statisticky významný ( $p = 0,029$ ) [6].

Cílovou skupinou pro použití levosimendanu jsou pacienti s dekompenzovaným srdečním selháním na podkladě systolické dysfunkce levé komory se špatnou odpovědí na diuretickou terapii, u kterých je standardně používán dobutamin nebo milrinone. Optimální dávkou je podání bolusu 6 mg/kg s následnou kontinuální infuzí 0,1–0,2 mg/kg/min. Infuze by měla být podána minimálně 24 hod, což je doba dostatečná pro tvorbu aktivního metabolitu, který zaručuje prodloužený hemodynamický účinek levosimendanu [13]. Další pokračování infuze například do 48 hod již další efekt nepřináší. To ukázala práce Kivikka et al, kteří porovnávali hemodynamický efekt levosimendanu u pacientů s dekompenzovaným CHSS za 6, 24 a 48 hod. Dopad levosimendanu na zvýšení SV a snížení PW mezi 24. a 48. hod hemodynamické monitorace již nebyl rozdílný [18].

### *Účinek levosimendanu na renální funkci*

Již ve studii LIDO byl prokázán krátkodobý příznivý efekt levosimendanu na parametry renálních funkcí [6]. Infuze s levosimen-

danem vedla na rozdíl od dobutaminu k poklesu koncentrace kreatininu.

Dlouhodobý příznivý efekt levosimendanu (LS) na ledvinné funkce se pokusila prokázat studie Zemljice et al [19]. Cílem bylo zjistit, zda jednorázové podání levosimendanu povede ke zlepšení ledvinných funkcí u pacientů s pokročilým srdečním selháním čekajících na ortotopickou transplantaci srdce (OTS). Jednalo se o prospektivní studii 40 pacientů s pokročilým CHSS ve funkční třídě NYHA III a IV, kteří byli postupně indikováni k zařazení na listinu kandidátů OTS a kteří byli léčeni optimální farmakoterapií. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podání, nebo nepodání infuze LS. LS byl podán u 20 pacientů v dávce 12  $\mu$ g/kg během 10 min s následnou infuzí v dávce 0,1  $\mu$ g/kg/min během 24 hod. Koncentrace kreatininu byly měřeny před podáním LS a dále jednou měsíčně do celkové doby sledování tři měsíce. Průměrný věk souboru byl 53 let, převažovali muži (95 %), 55 % mělo ischemickou etiologii srdeční dysfunkce. U aktivně léčené došlo ke statisticky významnému poklesu průměrné koncentrace kreatininu ( $p = 0,05$  za tři měsíce), zatímco v kontrolní skupině změna nebyla významná. Došlo i k vzestupu průměrné kalkulované clearance kreatininu ve skupině léčené LS a rozdíl mezi léčenou a kontrolní skupinou byl za tři měsíce významný (53,6 ml/min vs 44 ml/min;  $p = 0,005$ ). U významně většího počtu pacientů z léčené skupiny došlo k poklesu koncentrace kreatininu než u kontrolní skupiny (50 % vs 10 %;  $p = 0,005$ ). Současně se zlepšením renálních parametrů došlo v léčené skupině ke zvýšení ejekční frakce levé komory a k poklesu koncentrace B-natriuretického peptidu (BNP). Multivariátní analýza prokázala, že zlepšení renálních parametrů bylo nezávislé na zlepšení hemodynamických parametrů a poklesu BNP.

Výsledky práce Zemljice et al jsou ve shodě s výsledky dalších prací, které prokázaly renoprotektivní efekt levosimendanu. Studie Yilmaze et al ukázala příznivý krátkodobý renoprotektivní účinek LS ve srovnání s dobutaminem u 88 pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání. LS i dobutamin vedly ke zvýšení diurézy, pouze ve skupině léčené LS však došlo k významnému zvýšení odhadované glomerulární filtrace během 72 hod [20].

Důkazy o efektu levosimendanu na renální funkci vychází také z experimentálních prací. Studie na zvířecích modelech prokázaly, že

LS vede k redistribuci renálního průtoku krve ve prospěch dřevňové části ledvin [21]. Studie Zagera et al pak ukázala protektivní efekt LS proti experimentálně navozenému endotoxemickému akutnímu renálnímu selhání [22].

## Závěr

Přesný důvod pro renoprotektivní účinek levosimendanu není dosud objasněn. Díky aktivitě metabolitu OR 1896 má levosimendan prodloužený pozitivně inotropní účinek na myokard srdečních komor a vazodilatační efekt zahrnující tepny i žíly. Aditivní venodilatační efekt levosimendanu je velmi významný, neboť centrální žilní tlak je významným a nezávislým ukazatelem vývoje glomerulární filtrace u pacientů se srdečním selháním [23]. Kromě toho snižuje LS u pacientů hospitalizovaných pro pokročilé srdeční selhání koncentraci interleukinu-6 jako významného ukazatele zánětu. Renoprotektivní efekt LS by tedy mohl být vysvětlen částečně i protizánětlivým účinkem LS [24].

## Literatura

- Endoh M. Mechanisms of action of novel cardiotonic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 323–338.
- Málek F, Ignaszewski A. Nové léky pro terapii pokročilého srdečního selhání. *Cor Vasa* 2004; 45: 221–225.
- Špínar J, Vítovec J. Intravenózní léčba akutního srdečního selhání. *Vnitř Lék* 2007; 53: 412–419.
- Thackray S, Colleta A, Jones P et al. Clinical trials update: Highlights of the scientific sessions of heart failure 2001. *CONTACT-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF*. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 491–494.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr et al. The Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541–1547.
- 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.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004, 109:1004–1009.
- Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome – New Perspectives. *Circulation* 2010; 121: 2592–2600.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957–962.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203–210.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007; 13: 422–430.
- Damman K, Navis G, Voors AA et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13: 599–608.
- Cleland JG, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 257–265.
- Nicklas JM, Monsur MW, Pagel PS et al. Effects of intravenous levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol* 1999; 83: 12(I)–15(I).
- Sundberg S, Antila S, Scheinin H et al. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel calcium sensitizer levosimendan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 629–635.
- Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *JACC* 2000; 36: 1903–1912.
- 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.
- Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81–86.
- 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.
- Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 431–435.
- Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 609–615.
- Zager RA, Johnson AC, Lund S et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F1453–F1462.
- Damman K, Navis G, Smilde TD et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 872–878.
- Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C 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: 1309–1312.

Doručeno do redakce 23. 4. 2013

Přijato po recenzi 19. 5. 2013

**doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA**

Ambulance srdečního selhání a hypertenze

Kardiologické centrum

Nemocnice Na Homolce, Praha

Filip.Malek@homolka.cz