

Levosimendan v léčbě akutního srdečního selhání – zkušenosti z kardiologické kliniky

Roman Miklík, Jiří Pařenica, Marian Felšöci, Martin Poloczek, Ondřej Toman, Jindřich Špinar, Tomáš Brychta

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Miklík R, Pařenica J, Felšöci M, et al. **Levosimendan v léčbě akutního srdečního selhání – zkušenosti z kardiologické kliniky.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):507–512.

Úvod: Akutní srdeční selhání je závažným klinickým stavem s uváděnou hospitalizační mortalitou 5–15 % a roční mortalitou 30 %. Etiologicky provází nejčastěji dekompenzovanou chronickou ischemickou chorobu srdeční a akutní koronární syndromy, dále kardiomyopatii, hypertenzní krizi, arytmiie, chlopenní vady a další. Od roku 2005 používáme na naší klinice v léčbě akutního srdečního selhání také levosimendan, který působí na srdeční myokard pozitivně inotropně a lusitropně a na koronární i periferní tepny má vasodilatační účinky. Klinicky zvyšuje srdeční výdej, diurézu, snižuje tlak v zaklínění, zlepšuje subjektivní obtíže pacienta.

Cíl práce a metodika: Zhodnotit profil pacienta s akutním srdečním selháním, kterému je aplikován levosimendan, průběh hospitalizace a krátkodobý i dlouhodobý výsledek. Použili jsme analyzované údaje z chorobopisů, údaje o mortalitě jsme zjistili v Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky, nebo z nemocničního systému. Použili jsme běžné statistické testy, Kaplanovu-Meierovu analýzu přežití.

Výsledky: V letech 2005–2007 jsme levosimendan indikovali 5,8 % pacientů s akutním srdečním selháním, u kterých nevedla konvenční terapie furosemidem (100 %) a/nebo nitráty (28,9 %), i přes častou podporu katecholaminy (68,8 %), ke stabilizaci stavu. Indikováni byli zejména pacienti s akutním koronárním syndromem (36,0 %) a dekompenzovanou chronickou ischemickou chorobou srdeční (30,9 %). V průběhu let klesal podíl aplikací u de novo akutního srdečního selhání a akutního koronárního syndromu; naopak narůstal u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání a dilatační kardiomyopatií. Průměrná doba aplikace byla 28,8 hodin (11–69) a frekvence podání úvodního bolusu klesla na pouhých 7 % v roce 2007. Pouze u 3,1 % pacientů byla infuze levosimendanu předčasně ukončena. Hospitalizační mortalita byla 22,3 %, roční mortalita 46,5 %. Nebyl rozdíl v úmrtnosti pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání, de novo akutním srdečním selháním a akutním koronárním syndromem.

Závěr: Autoři popisují své tříleté zkušenosti s aplikací levosimendanu. V průběhu let poklesl počet aplikací u akutního koronárního syndromu a de novo akutním srdečním selháním, naopak se dává přednost dekompenzací chronického srdečního selhání. Roční mortalita u pacientů s de novo akutním srdečním selháním, akutní dekompenzací srdečního selhání a vybranou podskupinou s akutním srdečním selháním, se mezi sebou významně neliší. Při respektování kontraindikací pro podání levosimendanu, které jsou rozebrány v diskusi, je podle autorů oprávněné a bezpečné tento lék indikovat i u akutních koronárních syndromů s de novo projevy srdečního selhání.

Klíčová slova: Akutní srdeční selhání – Levosimendan – Mortalita

Miklík R, Pařenica J, Felšöci M, et al. **Levosimendan therapy in acute heart failure – experience from a specialized department of cardiology.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):507–512.

Introduction: Acute heart failure is a serious clinical condition with in-hospital and one-year mortality rates of 5–15% and 30%, respectively. The most common causes of acute heart failure include decompensated chronic coronary heart disease, acute coronary syndrome, cardiomyopathy, hypertensive crisis, arrhythmias, valvular defects, and others. Levosimendan has been used in our department since 2005. The drug has a dual mechanism of action, exerting both positive inotropic and lusitropic effects on the myocardium, and a vasodilator effect on the coronary and peripheral arteries. Levosimendan increases cardiac output and diuresis, decreases pulmonary wedge pressure, and improves the patient's mental state.

Aim and methods: To evaluate the profile of a patient with acute heart failure receiving levosimendan, the course of hospitalization, and the short- and long-term outcomes. Using standard statistical tests and Kaplan-Meier survival analysis, we analyzed patients' medical records, with mortality data obtained from the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic or from hospital databases.

Podpořeno výzkumným záměrem MŠMT-MSM 0021622402 a grantem IGA MZ ČR 1A8606-5.

Results: In 2005–2007, levosimendan was used in 5.8% of patients with acute heart failure where conventional therapy with furosemide (100%) or/and nitrates (28.9%), despite frequent catecholamine support (68.8%), had failed to stabilize the patient. Those indicated for levosimendan therapy were mostly patients with acute coronary syndrome (36.0%) and decompensated chronic coronary heart disease (30.9%). Over the years, there was a decrease in the proportion of levosimendan-treated patients with de novo acute heart failure and acute coronary syndrome while the numbers of those with acutely decompensated heart failure and dilated cardiomyopathy increased. Mean infusion time was 28.8 (11–69) hours, with the frequency of administering an initial intravenous bolus declining to only 7% in 2007. Levosimendan infusion had to be discontinued prematurely in only 3.1% of patients. In-hospital and one-year mortality rates were 22.3% and 46.5%, respectively. There was no significant difference in mortality rates of patients with acutely decompensated heart failure, de novo acute heart failure, and acute coronary syndrome.

Conclusion: The authors present their three-year experience with levosimendan use. While the proportion of levosimendan-treated patients with acute coronary syndrome and de novo acute heart failure tended to decline over the years, the drug has been used preferentially in decompensated chronic heart failure. The one-year mortality rates in patients with de novo acute heart failure, acute heart failure decompensation, and in a selected subgroup of patients with acute heart failure do not differ significantly. If abiding by contraindications to levosimendan use, as discussed below, the authors believe levosimendan can be with reason and safely administered also to patients with acute coronary syndrome with de novo presentations of heart failure.

Key words: Acute heart failure – Levosimendan – Mortality

Adresa: MUDr. Roman Miklík, Interní kardiologická klinika, FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: romanmiklik@yahoo.com

Úvod

Akutní srdeční selhání (ASS) je syndrom s narůstající incidencí i prevalencí. V roce 2007 bylo v České republice podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS) celkem 2 186 hospitalizací/milion obyvatel z důvodu akutního srdečního selhání.⁽¹⁾ Vzhledem k výrazné variabilitě kódování je ale skutečné číslo asi o jednu třetinu vyšší,⁽²⁾ tj. asi 2 900 hospitalizací/milion obyvatel. V medikamentózní léčbě ASS se uplatňují tři základní lékové skupiny: diuretika, vasodilatancia a pozitivně inotropní látky.^(3–5) Inotropní podpora včetně podání levosimendanu se zahajuje při známkách orgánové hypoperfuze – hypotenze, renálního selhávání – s projevy plicní kongesce nebo bez projevů plicní kongesce a při nedostačce odpovědi na diuretika a vasodilatancia.

Levosimendan patří mezi kalciové senzitizery, jehož účinek je dán zesílením a prodloužením vazby intramyo-kardiálního kalcia na troponin C v systolické fázi cyklu a otevíráním ATP-dependentních draslíkových kanálů, které působí periferní i koronární vasodilataci. Levosimendan má pozitivně inotropní účinek bez zvýšení spotřeby kyslíku v myocytech, má účinek lusitropní (zlepšení diastolické funkce), vasodilatační (snižuje preload a afterload), zlepšuje koronární průtok. U pacientů po infarktu myokardu byl prokázán jeho protektivní účinek proti oxidatčnímu stresu a ischemickému poškození („anti-stunning“ a „anti-ischemic“).⁽⁶⁾ V klinických studiích byl prokázán hemodynamický účinek srovnatelný s dobutaminem (studie LIDO), bezpečné použití u pacientů s infarktem myokardu a známkami akutního srdečního selhání (studie RUSSLAN). Studie RUSSLAN a CASINO naznačily pozitivní vliv na mortalitu, která však v mortalitní studii SURVIVE nebyla po 180 dnech prokázána (pozitivní účinek byl pouze na 30denní mortalitu). Studie REVIVE I, II prokázaly ve srovnání s placebem významnější účinek snížení BNP (brain natriuretic peptide), subjektivní zlepšení pacienta a zkrácení doby hospitalizace. Menší studie prokázaly pozitivní účinek na hemodynamiku u pacientů s kardiogenním šokem.⁽⁷⁾

Cílem naší práce je zhodnotit profil a léčbu pacientů s akutním srdečním selháním, kterým byl podán levosimendan. Dále vyhodnotit hospitalizační a střednědobou mortalitu.

Metodika

Údaje pacientů od 1/2005–6/2006 byly získány retrospektivně, od 7/2006–12/2007 byly údaje sledovány prospektivně a jsou součástí registru AHEAD (Acute HEArt failure Database). Pacienti byli sledováni na ambulancích Interní kardiologické kliniky, údaje o mortalitě byly získány z ÚZIS, z nemocničního informačního systému nebo telefonickým dotazem rodiny. Pro porovnání rozdílů v mortalitě mezi skupinami byl použit χ^2 test, pro zpracování cenzorovaných neparametrických údajů Gehanův-Wilcoxonův test k určení rozdílů v mortalitě v čase, pro grafické znázornění mortality pacientů byla použita Kaplanova-Meyerova analýza. Za významné jsme považovali rozdíly $p < 0,05$.

Výsledky

V období od 1/2005–12/2007 bylo na Interní kardiologické klinice FN Brno hospitalizováno 1 670 pacientů s projevy akutního srdečního selhání. Primohospitalizací bylo 1 393 (83,4 %), rehospitalizací 277 (16,6 %). Levosimendan byl aplikován 97krát (5,8 %), z toho 58 mužům a 28 ženám, průměrný věk pacientů byl $64,9 \pm 13,7$ roků (25–87 let); 11krát byl levosimendan podán opakovaně za rehospitalizace. Délka trvání hospitalizace byla $13,0 \pm 7,8$ dní. Průměrné vstupní laboratorní a hemodynamické hodnoty ukazuje *tabulka 1*. Je patrné, že jsme levosimendan aplikovali převážně pacientům s mírnou renální insuficiencí, hyponatremií, s vysoce pozitivním NT-proBNP, s tachykardií a dysfunkční levou komorou. Sinusový rytmus mělo 57,7 % pacientů, fibrilaci síní nebo síníový flutter 19,6 % a stimulovaný rytmus 17,5 %. Levosimendan jsme aplikovali pacientům s akutním koronárním syndromem prová-

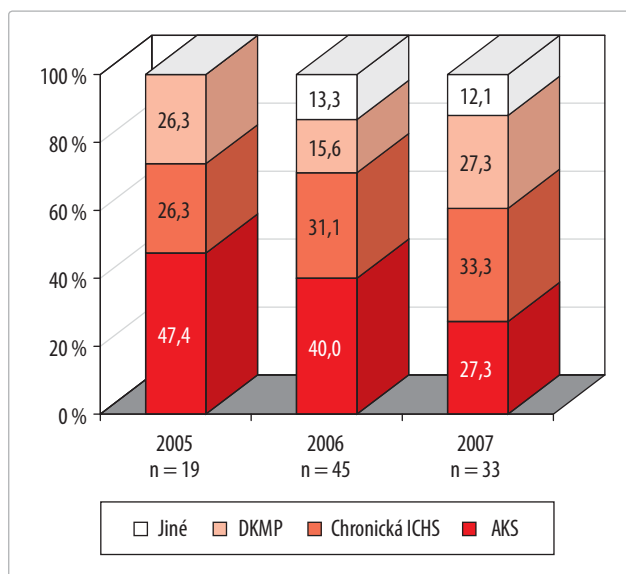
Tabulka 1 Vstupní laboratorní a hemodynamické hodnoty a hodnota BMI pacientů s akutním srdečním selháním, kterým byl aplikován levosimendan

Ukazatel (jednotka; počet = n)	Průměrná hodnota
Kreatin (mmol/l; 97)	127,2 ± 43,6
Na ⁺ (mmol/l; 97)	135,8 ± 4,9
K ⁺ (mmol/l; 97)	4,4 ± 0,7
Glykemie (mmol/l; 96)	10,6 ± 5,7
Troponin I	+ 57,7 % - 17,5 % NS 34,0 %
Hemoglobin (g/l; 97)	136,7 ± 20,4
NT-proBNP (ng/ml; 10)	11 936,8 ± 5 753,4
EF LK (%; 93)	25,2 ± 11,2
sTK (mm Hg; 97)	118,1 ± 27,3
dTK (mm Hg; 97)	73,6 ± 17,1
TF (min; 96)	97,7 ± 25,0
BMI (kg/m ² ; 71)	27,7 ± 5,1

NS – nesignifikantní, EF LK – ejekční frakce levé komory, sTK – systolický tlak krve, dTK – diastolický tlak krve, TF – tepová frekvence, BMI – body mass index

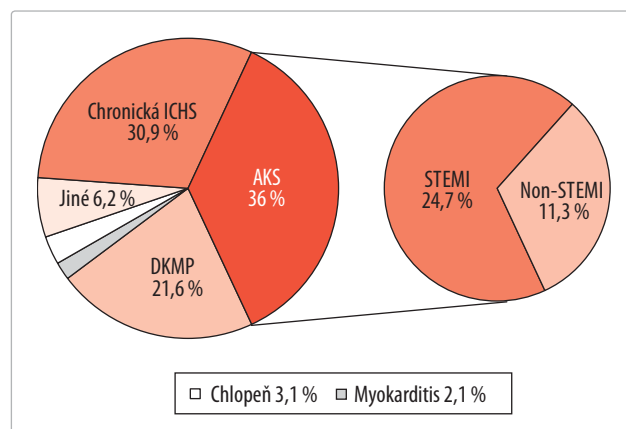
zeným projevy akutního srdečního selhání (36,0 %), pacientům s dekompenzací chronické ischemické choroby srdeční (30,9 %) a s dilatační kardiomyopatií (21,6 %). V několika případech byl levosimendan aplikován při akutní myokarditidě (dva muži), významné mitrální regurgitaci, při aortální stenóze s nízkým výdejem a komplexní vrozené chlopenní vadě (Fallotova tetralogie). Rozdíl v indikacích v průběhu let je zachycen na *obrázku 1a, 1 b*.

Podle typu srdečního selhání jsme pacienty rozdělili na pacienty s akutní dekompenzací chronického selhávání a pacienty s de novo diagnostikovaným srdečním selháním,



Obrázek 1a Procentuální zastoupení nejčastějších diagnóz u 97 pacientů, u kterých byl indikován levosimendan v průběhu let 2005–2007

DKMP – dilatační kardiomyopatie, ICHS – ischemická choroba srdeční, AKS – akutní koronární syndrom

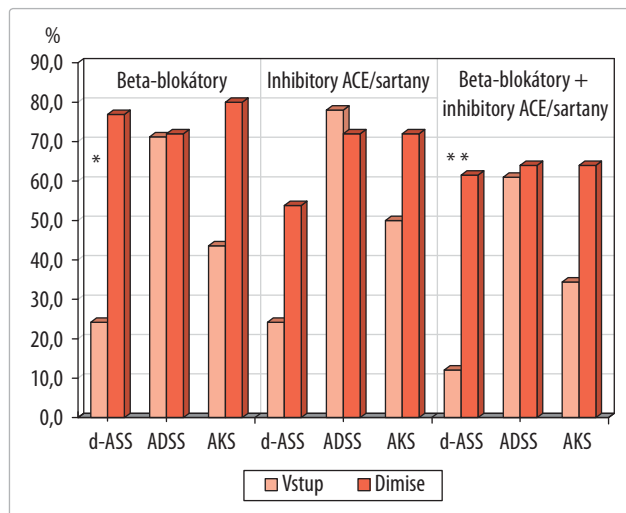


Obrázek 1b Podrobné procentuální zastoupení diagnóz u pacientů s aplikovaným levosimendodem, období tří let (2005–2007)

ICHS – ischemická choroba srdeční, DKMP – dilatační kardiomyopatie, AKS – akutní koronární syndrom

u nichž nebyla předchozí anamnéza srdeční dysfunkce známa. Během jednotlivých let narůstal počet pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhávání, kterým byl aplikován levosimendan, ve srovnání s pacienty s de novo diagnostikovaným srdečním selháním: v roce 2005 52,6 % vs. 47,4 %, v roce 2006 64,4 % vs. 35,6 % a v roce 2007 66,7 % vs. 33,3 %. Postupně klesal podíl akutních koronárních syndromů na etiologii selhání: v roce 2005 47,4 %, v roce 2006 40,0 % a v roce 2007 27,3 %.

U jednotlivých skupin jsme srovnali vstupní a výstupní léčbu (*obrázek 2*). U skupiny s de novo selháním je při dimisi zřetelný předpokládaný nárůst beta-blokátorů samotných i jejich kombinace s inhibitory ACE nebo



Obrázek 2 Procentuální zastoupení vstupní a výstupní léčby beta-blokátory, inhibitory ACE nebo sartany a jejich kombinace u pacientů hospitalizovaných s akutním srdečním selháním (akutní dekompenzace chronického srdečního selhání, de novo srdeční selhání, akutní koronární syndrom s projevy selhávání), kterým byl aplikován levosimendan

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, d-ASS – de novo diagnostikované srdeční selhání, ADSS – akutní dekompenzace chronického srdečního selhání, AKS – akutní koronární syndrom

sartanem. Ve skupině s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání je vysoký podíl pacientů léčených beta-blokátory.

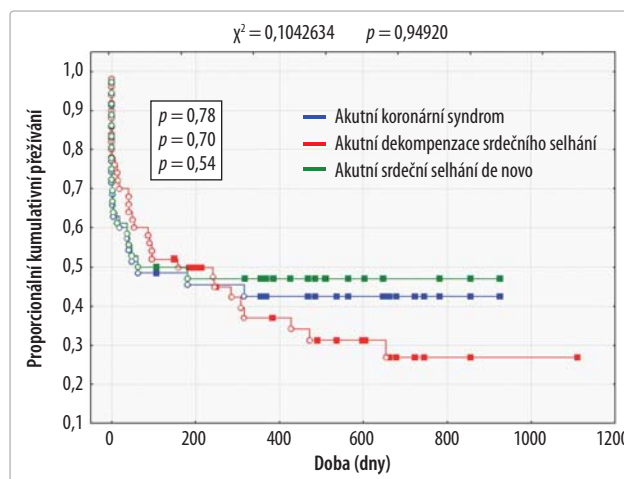
Pokud jsme aplikovali levosimendan pacientům s akutním koronárním syndromem, byla u 94,1 % z nich provedena koronarografie za hospitalizace nebo byl její výsledek znám z nedávné doby. Nejčastěji se vyskytovalo onemocnění tří tepen (63,2 %), dále dvou tepen (21,4 %); jednu tepnu mělo významně postiženou 15,4 % nemocných. Revaskularizaci pomocí perkutánní koronární angioplastiky nebo operační revaskularizaci podstoupilo 91 % pacientů s akutním koronárním syndromem, kterým byl aplikován levosimendan.

Průměrná doba aplikace levosimendanu byla v našem centru 28,8 hodin (medián 25,0 hodin, 11–69 hodin, u 15 pacientů trvání > 24 hodin). Bolus 12–24 µg/kg v trvání 10 min v úvodu aplikace dostalo 19 % pacientů. V průběhu let klesala četnost jeho užití – v roce 2005 33 %, o rok později 20 %, v roce 2007 jen 7 %. U 5 % pacientů byla nejvyšší dávka kontinuální infuze 0,05 µg/kg/min, u 47 % 0,1 µg/kg/min a u 49 % pacientů 0,2 µg/kg/min (údaje známe u 69 případů). Infuze byla zastavena u tří pacientů (3,1 %) pro progresi hypotenze i přes podporu noradrenalinem. Jiné komplikace jsme nezaznamenali, léčba byla dobře tolerována. Za hospitalizace (nikoli pouze v průběhu infuze s levosimendaniem) byla indikována léčba nitráty u 28,9 %, furosemid nitrožilně dostali všichni pacienti, podporu katecholaminu vyžadovalo 68,8 % pacientů. Nejčastěji jsme využívali dvojkombinaci katecholaminů (45,5 %), převážně dobutamin s noradrenalinem (76,5 % všech dvojkombinací), dále samotný noradrenalin (18,2 %) nebo jeho kombinaci s dopaminem (7,3 %). Jiné pozitivně inotropní léky, jako např. milrinon, jsme nepoužili.

Sledovali jsme mortalitu pacientů po aplikaci levosimendanu a porovnali jsme pacienty s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání a de novo diagnostikovaným srdečním selháním. Dále jsme vybrali skupinu pacientů s akutním koronárním syndromem (většinou pacienti s de novo akutním srdečním selháním; viz *tabulka 2* a *obrázek 3*). Celková hospitalizační mortalita se mezi skupinami významně neliší, nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v dlouhodobé mortalitě (celková roční mortalita byla 46,5 %). Po propuštění z nemocnice jsou na tom z krátkodobého

Tabulka 2 Hospitalizační mortalita pacientů s akutním srdečním selháním (akutní dekompenzace chronického selhání, de novo srdeční selhání, akutní koronární syndrom s projev selhávání), kterým byl aplikován levosimendan

	2005	2006	2007	Vše
n	19	45	33	97
Akutní dekompenzace chronického srdečního selhání	44,4 %	6,9 %	22,7 %	18,0 %
De novo diagnostikované srdeční selhání	40 %	25,0 %	18,2 %	27,8 %
Akutní koronární syndrom	44,4 %	22,2 %	22,2 %	28,6 %
Úmrtí celkem	42,1 %	13,3 %	21,2 %	22,3 %



Obrázek 3 Kaplanova-Meyerova analýza přežití pacientů s akutním srdečním selháním po aplikaci levosimendanu, zvlášť pro jednotlivé skupiny

hlediska lépe pacienti s dekompenzací chronického srdečního selhávání; po uplynutí asi 7–8 měsíců je mortalita sledovaných skupin stejná.

Diskuse

V této práci jsme se pokusili shrnout naše tříleté zkušenosti s aplikací levosimendanu. V prvním roce byl lék podáván spíše pacientům s vážnějšími komplikacemi jako poslední možnost léčby, kdy ani kombinace dobutaminu s dalším katecholaminem nevedla ke zvýšení diurézy, ústupu městnání v malém oběhu ani k subjektivnímu zlepšení pacienta. Většina nemocných byla ve fázi terminálního selhávání, což se zřejmě projevilo i na nejvyšší hospitalizační mortalitě v tomto roce, i po aplikaci levosimendanu. Nutno dodat, že jsme levosimendan aplikovali pouze 19 pacientům, proto není jisté oprávněné vyvozovat závěry o mortalitě v tomto roce. V dalších dvou letech se u pacientů s de novo diagnostikovaným srdečním selháním a akutním koronárním syndromem již hospitalizační mortalita vyrovnala; u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání si opětovný nárůst z 6,9 % na 22,7 % vysvětlujeme zejména zvyšujícím se počtem aplikací u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční a těžkou dysfunkcí levé komory. Další příčinou bylo podání levosimendanu u tří případů závažných chlopenních vad s dysfunkcí levé komory, které všechny skončily fatálně.

Ani v prvním roce ani v dalších letech nebyli k aplikaci levosimendanu indikováni pouze pacienti s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, i když se postupně jejich zastoupení ve srovnání s de novo diagnostikovaným srdečním selháním zvýšilo. Většina těchto pacientů užívá beta-blokátory a ve srovnání s dobutaminem není pozitivně inotropní účinek levosimendanu blokován a beta-blokátory se nemusejí vysazovat. Indikace k podání léku byly následující: akutní srdeční selhání při prokázané systolické dysfunkci levé komory (ejekční frakce levé komory – EF LK < 50 %), pomalá nebo žádná reakce na intravenózní

nitráty a diuretika (klinicky definováno jako oligoanurie v trvání déle než 12 hodin nebo trvající známky městnání v malém oběhu) nebo nutnost inotropní podpory.

Velkou pozornost věnujeme hypotenzi. Snížil se počet pacientů, kterým je aplikován úvodní bolus. Snažíme se o udržení systolického tlaku krve (sTK) 95–100 mm Hg, nejčastěji infuzí noradrenalinu. Pokud užívá pacient, u kterého indikujeme podání levosimendanu, kombinaci dobutaminu a noradrenalinu, zahájíme podávání levosimendanu a dobutamin postupně během následujících hodin vysadíme. Při sTK 95–100 mm Hg zahajujeme infuzi dávkou 0,05 µg/kg/min a dále za pečlivého sledování tlaku krve se snažíme dosáhnout dávky 0,2 µg/kg/min, protože pozitivně inotropní účinek je závislý na dávce. Máme dobré zkušenosti s opakovanými aplikacemi v průběhu rehospitalizací. U těchto pacientů jsme pozorovali snížení systémové vaskulární rezistence, zvýšení srdečního výdeje a zvýšení diurézy,⁽⁸⁾ což je v souladu s výsledky publikovaných studií. Změnili jsme i načasování podání: u chronických pacientů, kteří po úvodní terapii furosemidem a/nebo nitrátem mají nedostatečnou diuretickou odpověď, a u nichž trvají známky selhávání, zahajujeme infuzi levosimendanu do 12–24 hodin od přijetí. U pacientů s akutním koronárním syndromem vyčkáváme, pokud nedojde ke stabilizaci pacienta po konvenční léčbě včetně maximální revaskularizace, popř. zavedení intraaortální balonkové kontrapulsace (IABC). V případě nutnosti inotropní podpory podáváme iniciálně dobutamin, méně často dopamin. Studie RUSSLAN prokázala bezpečnost použití levosimendanu u selhávajících pacientů s akutním infarktem myokardu. Studie však nebyla mortalitní a nebyla publikována celá řada důležitých údajů, např. údaje o revaskularizaci či počtu pacientů s těžkou hypotenzí nebo pacientů v kardiogenním šoku. Některé práce prokázaly pozitivní účinek levosimendanu u pacientů v kardiogenním šoku po akutním infarktu myokardu, a to nejen na hemodynamiku,^(9,10) ale i na snížení systémové zánětlivé reakce. Ta se klinicky projevuje teplotami, leukocytózou, zvýšením C-reaktivního proteinu a systémovou vasodilací s poklesem periferní cévní rezistence. Ve studii SHOCK⁽¹¹⁾ byla u třetiny pacientů v kardiogenním šoku po infarktu myokardu identifikována těžká systémová zánětlivá reakce (SIRS) s periferní vasodilací. Tato vasodilatace provázená těžkou hypotenzí je způsobena aktivací inducibilní NO-syntázy a je velmi obtížně korigovatelná katecholaminy. Stav je podobný jako při septickém šoku. U těchto pacientů levosimendan nepodáváme, protože v takovém případě by nežádoucí vasodilatační účinek léku mohl převážit nad jeho pozitivně inotropním účinkem a vést k dalšímu prohloubení hypotenze. U selhávajících pacientů s hypotenzí s akutním infarktem myokardu špatně reagujících na katecholaminy zkoušíme „vyzývaví“ dávku i.v. podaných tekutin. Infuzi levosimendanu vysazujeme při poklesu sTK < 85 mm Hg.

Studie REVIVE I + II prokázaly po pěti dnech po aplikaci levosimendanu ve srovnání s placebem signifikantní subjektivní zlepšení stavu pacienta a snížení BNP a dále zkrácení doby hospitalizace. Podáním levosimendanu

u našich pacientů chceme co nejčasněji dosáhnout stabilizace, mobilizace a nasazení medikace chronického srdečního selhání včetně beta-blokátorů a inhibitorů ACE. Po stabilizaci pacienta aplikujeme co nejdříve beta-blokátory a inhibitory ACE/sartany. U pacientů s de novo akutním srdečním selháním se po aplikaci levosimendanu zvyšuje léčba beta-blokátory při propuštění, ve srovnání se vstupní medikací o více než 200 %, v případě kombinace s inhibitory ACE/sartany o 400 % (viz *obrázek 2*). V léčbě pacientů s de novo akutním srdečním selháním, kteří hospitalizaci přežili a neměli aplikován levosimendan, jsme zjistili rozdíl v nárůstu zmíněné léčby o 147 %, resp. o 253 % (n = 660 pacientů). Posoudit pozitivní vliv levosimendanu na tomto rozdílu v léčbě bude obtížné vzhledem k variabilitě symptomů, různým etiologiím srdečního selhání a dalším zastoupeným diagnózám. Bude to předmětem našeho dalšího prospektivního sledování s ohledem na diferenciaci responderů od non-responderů podle předem stanovených klinických ukazatelů.

Studie SURVIVE neprokázala při léčbě levosimendanem ve srovnání s dobutaminem snížení mortality po 180 dnech. Příznivý signifikantní účinek byl prokázán po pěti dnech po aplikaci levosimendanu. Trend k lepším výsledkům měli pacienti s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání. Nutno poznamenat, že šlo o skupinu pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory (průměrná ejekční frakce levé komory byla 22 %) a primární stanovený výsledný ukazatel – snížení mortality o 25 % po 180 dnech, vycházející z výsledků předchozích nemortalitních studií RUSSLAN a CASINO – byl velmi ambiciózní. Zvláště, pokud vezmeme v úvahu, že účinek léku a jeho aktivních metabolitů OR-1855 a OR-1896 trvá 7–10 dnů. Podrobné údaje ze studie nebyly dosud publikovány a nelze posoudit, zda na počáteční stabilizaci stavu navazovala změna chronické léčby, včetně podání beta-blokátorů, revaskularizace či resynchronizační léčba kardiostimulátorem. Ve skupině námi sledovaných pacientů byla hospitalizační, resp. roční mortalita pacientů s akutním srdečním selháním po podání levosimendanu 22 %, resp. 46,5 %. Nebyl zjištěn významný rozdíl v dlouhodobé mortalitě mezi jednotlivými skupinami pacientů s de novo akutním srdečním selháním, s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání a u pacientů s akutním infarktem myokardu provázeným srdečním selháním. Naopak, je zachován známý trend, že stabilizovaný stav po infarktu myokardu má dále lepší prognózu než chronické srdeční selhání s opakovanými dekompenzacemi.

Limity práce

Jsmo si vědomi toho, že práce je zčásti retrospektivní a že jde o registr pacientů, kteří nebyli randomizováni k léčbě, ani nebyli srovnáváni s kontrolní skupinou. Některé informace již nelze zpětně z běžné dokumentace dohledat. Tato práce shrnuje naše zkušenosti s aplikací levosimendanu u různého spektra pacientů, včetně de novo selhávajících a pacientů s akutním koronárním syndromem. Naším cílem

bylo poskytnout informace o průběhu hospitalizace pacientů s aplikovaným levosimendanem, nastínit vhodné načasování podání léku, jeho kombinace s katecholaminy, možná rizika aplikace a dlouhodobou prognózu pacienta po podání tohoto preparátu.

Závěr

Levosimendan je poměrně nový lék určený k léčbě akutního srdečního selhání. Současná platná doporučení o jeho používání upřednostňují dekompenzace chronického srdečního selhání. Podle našich zkušeností lze s dobrým klinickým účinkem použít i u de novo akutního srdečního selhání a u akutního infarktu myokardu, provázeného srdečním selháním. Dochází dříve ke stabilizaci pacienta a umožní nasazení léčby chronického srdečního selhání. Při respektování jeho kontraindikací, především aplikací u stavů s periferní arteriodilatací, nízkou periferní rezistencí a hypotenzí, je to lék bezpečný a pro pacienty minimálně z krátkodobého hlediska prospěšný.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky. www.uzis.cz, sekce publikace: Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2007.pdf, strana 65.
2. Goff DC Jr, Pandey DK, Chan FA, et al. Congestive Heart Failure in the United States Is There More Than Meets the I(CD Code)? The Corpus Christi Heart Project. *Arch Intern Med* 2000;160:197–202.
3. 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.
4. Špinar J, Janský P, Kettner J, Málek I. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2006;48:K3–K31.
5. Málek F, Ignaszewski A. Nové léky pro terapii pokročilého srdečního selhání. *Cor Vasa* 2004;46:221–5.
6. Kopustinskiene D, Pollesello P, Saris NE. Effect of levosimendan on cardiac mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Biochem Pharmacol* 2004;68:807–12.
7. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiadu M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006;27:1908–20.
8. Karlík R. Podávání levosimendanu u pacientů s dekompenzací srdečního selhání. XVI. v ýroční sjezd ČKS, 24.–27. 5. 2008. Program & abstrakta, s. 26.
9. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2732–9.
10. Rokytá R Jr, Pechman V. The effects of Levosimendan on global haemodynamics in patients with cardiogenic shock. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:121–7.
11. Hochman JS, Lynn A. Early Revascularization and Long-term Survival in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. SHOCK trial. *JAMA* 2006;295:2511–5.

Došlo do redakce 22. 10. 2008

Přijato po úpravách 4. 5. 2009