

Levosimendaani, kalsiumherkistäjä sydämen vajaatoimintaan

Jyrki Lilleberg

Johdanto

Huonot pitkäaikaistulokset hoidettaessa sydämen vajaatoimintaa syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP) kautta vaikuttavilla lääkkeillä on ollut suuri pettymys. Vaikka dobutamiinista ei olekaan tehty luotettavan suurta kuolleisuustutkimusta, on sen vaikutus pienissä tutkimuksissa ollut kuolleisuutta lisäävä. Tämä tulos on ollut kuitenkin tutkimusten vähäisen potilasmäärän vuoksi ollut vain viitteellinen eikä tilastollisesti merkitsevä.

Fosfodiesteriäasin estäjät (PDE-estäjät) vaikuttavat myös cAMP:n kautta, mutta ohittavat beeta-reseptorin päinvastoin kuin dobutamiini. Tablettimuodossa käytettynä PDE-estäjä milrinoni lisäsi potilaiden kuolleisuutta PROMISE-tutkimuksessa ja vasta julkaistussa OPTIME-CHF-tutkimuksessa-kin milrinonin tulos sivuvaikutusten osalta oli lumelääkettä huonompi ja kuolleisuudessa ja sairaalahoitopäivissä jäätiin lumelääkkeen tasolle.

Syklisen AMP:n kautta vaikuttavat lääkkeet lisäävät nimenomaan vajaatoimintaisen sydämen rytmihäiriöalttiutta, mikä näkyy tutkimuksissa äkkikuolemien lisääntymisenä. Näyttää siltä, että cAMP:n kautta vaikuttavien lääkkeiden perusvaikutusmekanismi eli solun sisäisen kalsiumvirran lisääntyminen olisi tämä rytmihäiriölle altistava tekijä. Lisääntynyt kalsiumvirta lisää myös sydämen energiankulutusta, mikä varsinkin iskemisessä vajaatoiminnassa voi olla erityisen haitallista.

Kalsiumherkistys

Kalsiumherkistys olisi hyvin toivottava lääkkeen vaikutusmekanismi, koska näin voitaisiin palauttaa vajaatoimintaisen sydämen huonontunutta kalsiumherkyyttä ja välttää samalla cAMP:n kautta vaikut-

tavien lääkkeiden sudenkuopat. Kalsiumherkistykseen arka paikka on vaikutus sydämen lepo- eli relaksaatiovaiheeseen. Mikäli sydämen supistuvat proteiinit ovat kalsiumherkistettyjä relaksaatiovaiheessa, pitenee sydämen diastolinen vaihe ja kammion myötäävyys eli komplianssi huononee. Tämä taas nostaa täyttöpainetta. Siksi kalsiumherkistykseen täytyy tapahtua kalsiumista riippuvasti eli vain silloin, kun solusisäinen kalsium on korkea systolen alkuvaiheessa.

Tähän mennessä ainut kalsiumista riippuvaisesti kalsiumille herkistävä lääke on suomalainen lääkekeksintö levosimendaani. Lukuisissa eri tutkimuksissa sen on todettu lisäävän sydämen supistusvoimaa lisäämättä solusisäisen kalsiumin määrää tai sydämen energiankulutusta. Tämän lisäksi sillä on sekä valtimoita ja laskimoita että sepelvaltimoita laajentava vaikutus. Estämällä adenosiinitrifosfaatti(ATP)-herkkää kaliumkanavaa se vähentää verisuonten ympärillä olevien sileiden lihassolujen supistustilaa.

Levosimendaanin kliiniset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa levosimendaanin on todettu annosvasteisesti lisäävän sydämen iskutilavuutta ja laskevan vasemman kammion täyttöpainetta. Levosimendaanin ei ole havaittu lisäävän sydämen energiankulutusta. Tätä on tutkittu mittaamalla sydämen käyttämää happea ja sen tuottamaa laktaattia sydämen keskuslaskimoon eli sinus coronariukseen viedyllä katetrilla että mittaamalla sydämen energiankulutusta positroniemissiotomografian (PET) avulla.

Coluccin ja työryhmän tutkimukseen valittiin potilaita joiden kiilapaine perustilanteessa oli yli 15 elohopeamillimetriä (mmHg), tällöin kiilapaineen keskiarvoksi tuli noin 26 mmHg. Potilaiden levosi-

mendaani- tai lumelääkeannosta sai nostaa kahdesti 4 tunnin aikana, niin että minuuttitulavuus nousi enintään 30 %. Kuuden tunnin lumelääkevertailujakson aikana todettiin levosimendaaniryhmän potilailla voimakas kiilapaineen lasku (keskimäärin 9 mmHg), samalla potilaiden kokema hengenahdistus ja uupumusoire lievenivät vajaalla 60 %:lla levosimendaanipotilaista, kun nämä oireet lumehoitoryhmässä helpottuivat noin 30 %:lla. Ero levosimendaani- ja lumeryhmän välillä oli tilastollisesti merkittävä. Tässä tutkimuksessa ei todettu pulssitason nousua levosimendaanihoidon aikana.

Levosimendaani toimii myös sydänlihaksen ollessa ”stunning”-tilassa. Pienessä Berliinissä tehdysä tutkimuksessa vähensi levosimendaani huonosti supistuvien sydänlihasegmenttien määrää tilastollisesti merkittävästi lumeryhmään verrattuna värittömästi sydämen pallolaajennushoidon jälkeen. Samassa tutkimuksessa mitattiin myös vasemman kammion painekatetrilla levosimendaanihoidon vaikutusta sydämen lepovaiheeseen eikä kielteisiä vaikutuksia tullut esiin.

Levosimendaanin vaikutuksia sydänkirurgian jälkeen on tutkittu kahdessa pienessä tutkimuksessa. Näissä molemmissa todettiin levosimendaanin nostavan minuuttitulavuutta nostamatta merkittävästi pulssitasoa. Näissä tutkimuksissa oli täyttöpaineen optimointi nesteytyksellä sallittua, joten levosimendaanin täyttöpainevaikutuksia ei näissä olosuhteissa voitu arvioida.

LIDO- ja RUSSLAN-tutkimukset

LIDO-tutkimuksessa verrattiin dobutamiinia (100 potilasta) ja levosimendaania (104 potilasta) 24-tunnin infuusion aikana vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa. Tutkimuksessa haettiin samantasoista minuuttitulavuuden nousua 4 tunnin kuluessa lääkeinfuusion alusta. Lääkkeiden hemodynaamiset vaikutukset olivat pitkälti samankaltaiset, odotetusti levosimendaani laski kiilapainetta enemmän kuin dobutamiini. Molemmat lääkkeet helpottivat myös hengenahdistus- ja uupumusoiretta noin 60 %:lla potilasta.

LIDO-tutkimuksessa todettiin kuoleman riskisuhteen olevan 0,43 ($p=0,049$) 31 päivän ja 0,57 ($p=0,029$) 180 päivän kohdalla levosimendaaniryhmän eduksi dobutamiiniryhmään verrattuna.

Mielenkiintoinen alaryhmähavainto tässä tutkimuksessa oli se, että levosimendaania ja beetasalpaaja samanaikaisesti saavilla potilailla oli voimakkaamat verenkiertovasteet kuin potilailla jotka saivat levosimendaania mutta eivät beetasalpaajaa. Dobutamiiniryhmässä samanaikainen beetasalpaajien käyt-

tö näytti pienentävän verenkiertovastetta. Havainto sopii hyvin yhteen prekliinisten havaintojen ja lääkkeiden vaikutusmekanismierojen kanssa.

RUSSLAN-tutkimuksessa verrattiin lumeryhmää neljään eri levosimendaaniannosryhmään, tutkimuslääkeinfuusion kesto oli vain kuusi tuntia ja tutkimuksen päätetapahtumana oli iskemian ja/tai verenpaineen lasku. Potilaat olivat sairastaneet muutamaa vuorokautta aikaisemmin akuutin sydäninfarktin ja heillä oli todettu sydämen vajaatoimintaan sopiva oireisto ja keuhkokongestio sydänkeuhkoku- vassa. Potilaita oli yhteensä 504, joista lumeryhmässä oli 102, kussakin levosimendaaniannosryhmässä oli noin 100 potilasta. Suurin levosimendaani-annos (24 mikrog/kg + 0.4 mikrog/kg/min) lisäsi iskemian ja/tai verenpaineen laskun määrää, muiden matalampien levosimendaaniannosten vaikutus ei eronnut lumehoidosta. Tätä korkeinta tutkimuksessa käytettyä annosta ei suositella kliiniseen käyttöön.

RUSSLAN-tutkimuksessa oli kuoleman riskisuhte yhdistetyn levosimendaaniryhmän eduksi 0,56 ($p=0,031$) 2 viikon kohdalla ja 0,67 ($p=0,053$) kuuden kuukauden kohdalla.

Levosimendaanin sivuvaikutukset

Levosimendaanin yleisin sivuvaikutus on päänsärky, johon saattaa liittyä pahoinvointia. Päänsärkyä on eri vertailuaineistoissa todettu 4,2–8,6 %:lla ja pahoinvointia 1,0–2,7 %:lla potilaista. Muita sivuvaikutuksia ei ole tilastollisesti merkittävästi enempää levosimendaani- kuin lumehoitoryhmässä. Ambulatorisista EKG-rekisteröinneistä koostuvan tietokannan perusteella ei levosimendaanin ole todettu lisäävän sydämen eteis- tai kammoperäisiä rytmihäiriöitä, se ei myöskään vaikuta eteiskammiojohtumiseen eikä hidasta sinussolmukkeen toimintaa.

Levosimendaanin aktiivinen aineenvaihduntatuote

Kun potilas saa levosimendaani-hoidon, saa hän todellisuudessa kahta lääkettä; levosimendaania ja sen pitkävaikutteista aineenvaihduntatuotetta. Levosimendaanin oma vaikutus on lyhyt, puoliintumisaika on noin yksi tunti ja vaikutus alkaa jo noin kymmenen minuutin kuluttua lääkkeen annosta. Pitkävaikutteista aineenvaihduntatuotetta alkaa muodostua noin vuorokauden kulutta lääkkeen annosta ja sen vaikutus kestää mahdollisesti ainakin viikon ajan. Tämän aineenvaihduntatuotteen verenkierrölliset vaikutukset ovat hyvin levosimendaanin kaltaiset, prekliinisissä tutkimuksissa tämä aineenvaihduntatuote on kalsiumherkistäjä ja sillä on myös verisuonialaajentava vaikutus.

Käyttökokemukset

Levosimendaanilla on tällä hetkellä myyntilupa äkillisesti pahentuneen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Kirjoittajan käyttökokemuksen perusteella tulee levosimendaanin teho parhaiten esiin, silloin kun harkitsee sydämen supistusvoimaa lisäävän lääkkeen aloittamista. Vaikutus tulee bolus-annoksen jälkeen näkyviin nopeasti kiilapaineen laskuna ja minuuttitilavuuden paranemisena. Päinvastoin kuin dobutamiinilla, lisääntyy levosimendaanin vaikutus infuusion jatkuessa eikä takyfylyksia kehity.

Suosittelavaa on, että levosimendaanin aloitetaan 12 mikrog/kg 10 minuutin bolusinfuusion jälkeen nopeudella 0,1 mikrog/kg/min ja annosta nostetaan tasolle 0,2 mikrog/kg/min tunnin kuluessa, mikäli pulssitaso ei nouse merkittävästi tai verenpaine laske liikaa. Mikäli vaste on taas liian voimakas, voi verenpainetta tukea nestetäytöllä tai lyhytaikaisella vasokonstriktioivalla lääkityksellä kuten noradrenaliinilla tai dobutamiinilla. Mikäli potilaan verenpaine on jo hoidon alussa matala tai lyhytaikainenkin verenpaineen lasku voi haitata munuaisten toimintaa, olen aloittanut levosimendaani-infuusion ilman bolusta, jolloin vaste tulee pehmeämmin, mutta alkaa vasta muutaman tunnin kuluessa. Tarvittaessa voi myös pitää tunnin tauon lääkeinfuusiolla ja jatkaa puolitettulla infuusionopeudella.

Henkilökohtaisesti olen potilaita hoitaessani pyrkinyt mahdollisimman suureen kokonaisannokseen 24 tunnin infuusion aikana, tarkoituksena saada substraattia pitkävaikutteiselle aineenvaihduntatuotteelle mahdollisimman paljon. Tällöin hemodynaamista vastetta riittää jopa viikoksi yhdellä 24 tunnin infuusiolla. Levosimendaania on käytännössä yhdistetty kaikkiin Suomessa käytössä oleviin vasoaktiivisiin aineisiin ongelmitta, yhteiskäytöstä ei kuitenkaan ole tutkimusnäyttöä. Levosimendaanihoitoja on annettu myös vaikeassa vajaatoiminnassa oleville lapsille ainakin Helsingin Yliopiston Lastenkliniikassa samoilla annoksilla, vaikka lasten sydämen vajaatoiminta ei ole vielä virallinen indikaatio.

Varsinkin sydänleikkauksien jälkeisessä sydänkeuhkokoneesta irrottautumisessa ja sydämen vajaatoiminnassa on levosimendaanista hyviä kokemuksia useista eri sairaaloista Euroopassa. Kuten edellä on mainittu, on levosimendaanin teho sydänleikkausten jälkeen tullut myös tutkimuksissa hyvin esiin. Leikkausten jälkeinen vajaatoiminta tai sydänkeuhkokoneesta irrottautuminen eivät myöskään ole vielä lääkkeen virallisia indikaatioita. Tällä hetkellä on suunnitteluvaiheessa kaksi sydänleikkauksiin liittyvää tutkimusta, joista toinen toivottavasti pääsee alkamaan Suomessa lähimmän vuoden aikana.

Levosimendaanista on tulossa tutkimusnäyttöä lähiaikoina myös pulmonaarihypertoniassa ja lasten sydämen vajaatoiminnassa. Tällä hetkellä on Yhdysvalloissa käynnissä isohko noin 800 potilaan tutkimus, josta odotetaan vastausta kahden vuoden kuluessa levosimendaanin vaikutuksesta kuolleisuuteen ja - ja sairaalahoitojen määrään aikuisten sydämen vajaatoiminnassa.

Lopuksi

Levosimendaani on tällä hetkellä ainut kalsiumista riippuvainen kalsiumherkistäjä. Kalsiumherkistykseen lisäksi se laajentaa verisuonia avaamalla ATP-herkkiä kaliumkanavia. Kliinisissä tutkimuksissa se on todettu tehokkaaksi. Täysin poiketen muiden supistusvoimaa lisäävien lääkkeiden kuolleisuutta lisäävästä vaikutuksesta on levosimendaanilla kahdessa tutkimuksessa näyttöä edullisesta ennustevaikutuksesta. Pitkävaikutteisen aineenvaihduntatuotteen vaikutuksesta riittää yhdestä 24-tunnin hoidosta tehoa jopa viikoksi. □

Keskeiset levosimendaanijulkaisut:

- Raasmaja A, Talo A, Haikala H, Nissinen E, Linden IB, Pohto P. Biochemical properties of OR-1259—a positive inotropic and vasodilatory compound with an antiarrhythmic effect. *Adv Exp Med Biol.* 1992; 311: 423.
- Lilleberg JM, Sundberg S, Leikola-Pelho T, Nieminen MS. Hemodynamic effects of the novel cardiostimulant drug simendan: echocardiographic assessment in healthy volunteers. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994 Apr; 8(2): 263–9.
- Lilleberg J, Sundberg S, Nieminen MS. Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 26 Suppl 1: S63–9.
- Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers FM, Papp JG, Kranias JG, Solaro RJ. Effects of Levosimendan, a cardiostimulant agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res.* 1995 Jul; 77(1): 107–13.
- Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res.* 1997 Jun; 34(3): 536–46.
- Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, Mattila S, Salmenperä M. 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 Apr; 19(4): 660–8.
- Sato S, Takluder MA, Sugawara H, Sawada H, Endoh M. Effects of levosimendan on myocardial contractility and Ca²⁺ transients in aequorin-loaded right-ventricular papillary muscles and indo-1-loaded single ventricular cardiomyocytes of the rabbit. *J Mol Cell Cardiol.* 1998 Jun; 30(6): 1115–28.
- Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation.* 1998 Nov 17; 98(20): 2141–7.
- Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, Tilgmann C, Sorsa T, Annala A, Kilpeläinen I, Haikala H. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol.* 2000 Mar; 32(3): 479–91.
- Toivonen L, Viitasalo M, Sundberg S, Akkila J, Lehtonen L.

- Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotrope levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000 Apr; 35(4): 664–9.
- Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, Lehtonen L, Nagren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Nov; 68(5): 522–31.
- Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Haeusslain E, Hare J, Hutchins S, Leier CV, Lejemtel TH, Loh E, Nicklas J, Ogilby D, Singh BN, Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation.* 2000 Oct 31; 102(18): 2222–7.
- Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Nov 15; 36(6): 1903–12.
- Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med.* 2001 Nov; 29(11): 2185–93.
- Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. 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 Jan; 42(1): 43–51.
- Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L. 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 Jul 20; 360(9328): 196–202.
- Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N, Ruda M, Golikov A, Lazebnik L, Kobalaya Z, Lehtonen L, Laine T, Nieminen M, Lie K. 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 Sep 15; 23(18): 1422.

Jyrki Lilleberg

Kirjoittaja on ollut mukana levosimendanaanin kehitystyössä vuodesta 1991 alkaen, hän toimii tällä hetkellä sairaalakardiologina Peijaksen sairaalassa Vantaalla.



Erkki Saarela