



Matti Kivikko

LT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri
Asiantuntijalääkäri, Orion Pharma
matti.kivikko[at]orionpharma.com

Levosimendaani

– SYDÄMEN VAJAATOIMINNASTA SYDÄNKIRURGIAAN JA TEHOHOITOON

Levosimendaanin vakiintunut käyttöaihe on akuutti sydämen vajaatoiminta, kun ensilinjan hoito ei tehoa tai tarvitaan inotrooppista tukea.

Levosimendaani on Orion Pharman kehittämä alkuperäislääke. Alkuperäinen synteisinkehittely, tutkimus- ja lääkekehittely tehtiin 1980-luvun lopussa (1). Levosimendaanin vakiintunut käyttöaihe on akuutti sydämen vajaatoiminta, kun ensilinjan hoito ei tehoa tai tarvitaan inotrooppista tukea. Levosimendaanin monipuolinen vaikutusprofiili tarjoaa kuitenkin mahdollisia muita käyttöaiheita. Tässä artikkelissa kuvataan levosimendaanin käyttöä ja tulevaisuudennäkymiä sydänkirurgiassa ja septistä sokkia sairastavilla potilailla.

Levosimendaani sydämen vajaatoiminnassa

Levosimendaania – tai itse asiassa sen raseemista muotoa, simendaania – annettiin ensimmäisen kerran ihmiselle vuonna 1991 Hyksin tornitalon 15. kerroksessa (2). Tutkijana oli sittemmin levosimendaanista väitellyt ja kardiologiksi erikoistunut Jyrki Lilleberg ja tutkimuksen vastaavana lääkärimäntä toimi professori Markku S. Nieminen. Koehenkilöinä tässä ensimmäisessä tutkimuksessa oli terveitä vapaaehtoisia miespuolisia koehenkilöitä, jotka saivat simendaania nousevin

suonensisäisin bolusannoksin. Lääkkeen tehoa arvioitiin non-invasiivisin menetelmin.

Levosimendaanin tutkimusohjelma laajeni kymmeniä eri kliinisiä tutkimuksia käsittäväksi kokonaisuudeksi, joissa oli yhteensä noin 3 500 potilasta. Tutkimuksia tehtiin sekä Euroopassa että USA:ssa. Orion vastasi tutkimusohjelmasta käytännössä yksin, mutta varsinkin viimeisissä tutkimuksissa taloudellista vastuuta jakoi amerikkalainen yhteistyökumppani Abbott Inc.

Levosimendaanin indikaatioksi muodostui akuutti sydämen vajaatoiminta. Ensimmäinen myyntilupa myönnettiin Ruotsissa vuonna 2000. Nykyisin myyntilupa on 52 maassa ja lääkkeellä on hoidettu yli 700 000 potilasta. Kauppanimenä on valtaosassa maista Simdax, mutta esimerkiksi Kolumbiassa lääke tunnetaan nimellä Daxim. Orion vastaa lääkkeen markkinoinnista pääosin itse, mutta Etelä-Amerikassa Abbotin seuraaja Abbvie markkinoi levosimendaania ja pienemmillä markkina-alueilla on myös muita yhteistyökumppaneita.

Levosimendaanin pääasialliset vaikutukset akuuttia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kiteytetty taulukkoon 1. Lääkkeen tärkeimmät haittavaikutukset ovat hypotensio, takykardia ja eteisvärinän lisääntyminen.

Taulukko 1. Levosimendaani sydämen vajaatoiminnassa.

Hemodynaamiset vaikutukset	Muut kliiniset vaikutukset
Kiilapaine ↓↓↓	Sydämen vajaatoimintaoireiden helpottuminen
Sydämen minuuttivirtaus ↑↑	Vaikutus säilyy myös beetasalpaajia saavilla
Iskutilavuus ↑	Pitkä vaikutuksen kesto aktiivisten metaboliittien kautta
Perifeerinen vastus ↓↓	Lääkkeelle ei kehity toleranssia
Keuhkovastus ↓↓	Hapenkulutus ei kasva
Natriureettiset peptidit ↓↓↓	Lusitrooppinen vaikutus

↓ = lasku, ↑ = nousu

Levosimendaani sydänkirurgiassa

Kautta koko molekyylin historian levosimendaanin sydäntä suojaava vaikutus on ollut vilkkaan prekliinisen ja kliinisen tutkimuksen kohteena. Koe-eläinmalleissa osoitettiin muun muassa sydäninfarktioon merkittävä pieneneminen ja suotuisa vaikutus sydämen herpaantumisen hoidossa ja estossa. Nämä vaikutukset ovat erityisen toivottavia sydänkirurgiasta toipuvilla potilailla.

Jo 1990-luvun alussa levosimendaania annettiin bolusannoksina ohitusleikatuille potilaille ja havaittiin, että sydämen minuuttivirtaus parani merkittävästi ilman että sydänlihaksen hapenkulutus olisi lisääntynyt (3). Asiaan palattiin 2000-luvun alkuvuosina tekemällä plasebokontrolloitu 60 potilaan tutkimus ohitusleikatuilla potilailla (4). Levosimendaanihoito aloitettiin anestesian induktion yhteydessä ja sitä jatkettiin 24 tuntia. Tutkimuksen päämuuttuja oli sydänkeuhkokoneesta vieroittuminen ja se onnistuikin tilastollisesti merkittävästi paremmin levosimendaania saaneilla (Kuva 1). Leikkauksen jälkeinen troponiini- ja laktaattitaso nousu oli levosimendaaniryhmässä myös merkittävästi vähäisempää viitaten sydäntä suojaavaan ja kudospesuusiota parantavaan vaikutukseen (Kuva 2). Molemmista tutkimuksista

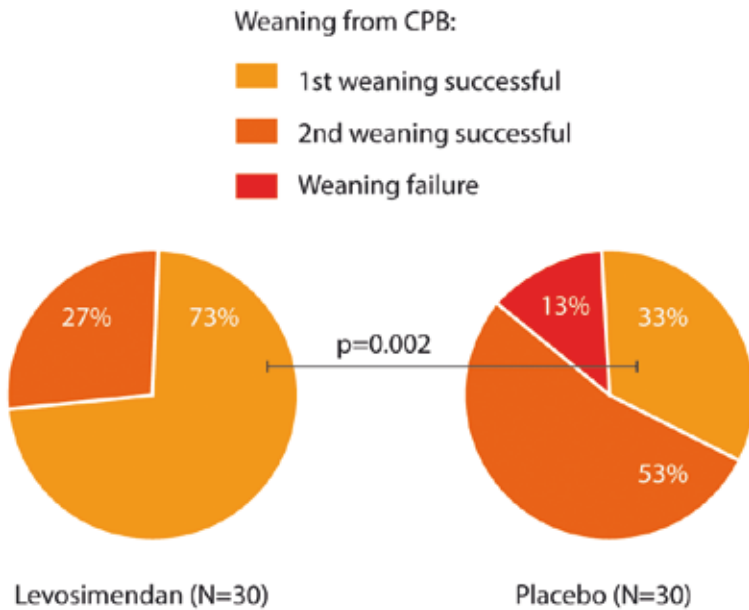
vastaavana tutkijana toimi professori Markku Salmenperä Hyksistä.

Orionin omien tutkimusten lisäksi lukuisat riippumattomat tutkijat ovat arvioineet levosimendaanin tehoa sydänkirurgian yhteydessä. Levosimendaanin annostelu on ollut kirjavaa; sitä on annettu pelkkänä bolusannoksena tai jatkuvana infusiona tai sitten näiden kombinaationa. Lääke on joissakin tutkimuksissa annettu kokonaisuudessaan ennen sydänkirurgiaa ja toisaalta osassa vasta sydänkirurgian jälkeen. Vertailuvalmisteena on ollut milrinoni tai dobutamiini ja useat tutkimukset on tehty myös plaseboa vastaan – toki siten, että levosimendaani tai plasebo on annettu muun tehokkaan hoidon lisänä.

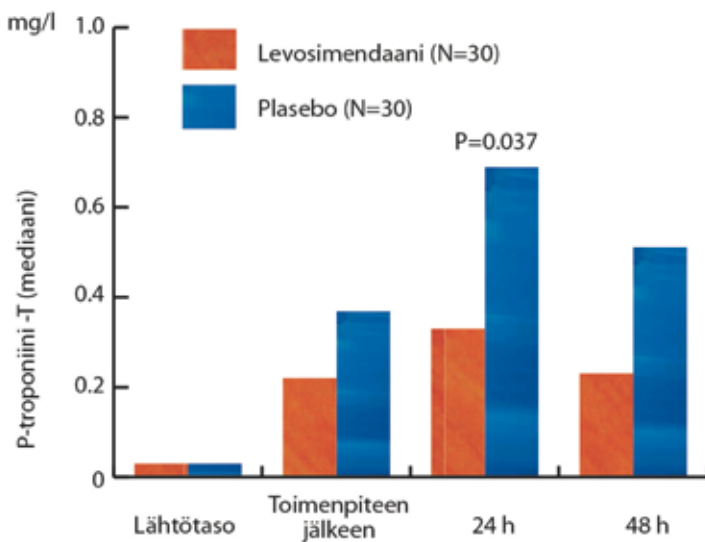
Yksittäisten tutkimusten lisäksi levosimendaanin käytöstä sydänkirurgian yhteydessä on julkaistu useampi meta-analyysi (5). Tämänhetkinen näyttö viittaa siihen, että levosimendaanin teho ja turvallisuus ovat parempia kuin perinteisillä inotroopeilla:

Levosimendaanin tutkimusohjelma laajeni kymmeniä eri kliinisiä tutkimuksia käsittäväksi kokonaisuudeksi, joissa oli yhteensä noin 3 500 potilasta.

>>



Kuva 1. Sydänkeuhkokoneesta vieroittuminen levosimendaania ja plaseboa saaneilla potilailla, joille oli tehty sydämen ohitusleikkaus (4).



Kuva 2. Plasman troponiini-T-arvot levosimendaania ja plaseboa saaneilla potilailla, joille oli tehty sydämen ohitusleikkaus (4).

- Hemodynaamiset vaikutukset
 - Sydämen minuuttivirtaus ja iskutilavuus paranevat vähintään saman verran kuin milrinonilla tai dobutamiinilla, mutta vaikutukset kestävät pitempään
- Sydäntä suojaava vaikutus
 - Sydänleikkauksen jälkeinen troponiini-tason nousu on merkitsevästi pienempi levosimendaania saaneilla potilailla
- Parantunut kudospertuusio
 - Laktaattitasot merkitsevästi pienemmät levosimendaanilla hoidetuilla
- Teho- ja sairaalahoidon kesto
 - Yksittäisissä tutkimuksissa ja meta-analyysissä lyhyemmät hoitajakset levosimendaanilla hoidetuilla
- Kuolleisuus
 - Meta-analyysien tulokset viittaavat siihen, että kuolleisuus on pienempää levosimendaanilla hoidetuilla; tämä positiivinen vaikutus on nähtävissä vain potilailla, joiden sydämen systolinen toiminta on alentunut ennen operaatiota
- Kliinisesti merkittävimmät haittavaikutukset
 - Hypotensio; lisääntynyt vasopressoreiden tarve, joka on kuitenkin levosimendaanilla vähäisempää kuin milrinonilla hoidetuilla

Nykyinen dokumentaatio levosimendaanin käytöstä sydänkirurgisilla potilailla ei ole riittävä indikaation laajennukseen. Tähänastiset tutkimustulokset ovat kuitenkin niin lupaavia, että Orion on amerikkalaisen yhteistyökumppanin, Oxygen Biotherapeutics Inc'n kanssa aloittamassa faasi 3 -tutkimuksen (6). Tutkimuksessa on tarkoitus selvittää, estääkö levosimendaani sydänkirurgiasta toipuvien potilaiden matalan minuuttivirtauksen oireyhtymää (Low Cardiac Output Syndrome; LCOS). Tutkimukseen otetaan noin 750 sydänkirurgisita potilasta, joiden vasemman kammion ejektiofraktio on preoperatiivisessa arvioissa selvästi alentunut. Levosimendaani tai plasebo-infuusio aloitetaan anestesiainduktion alussa ja sitä jatketaan 24 tuntia. Tutkimuksessa on kaksi päämuuttujaa: 1) 30-vuorokauden kuolleisuus tai mekaanisen tuen tarve (kontrapulsaattori/LVAD) ensimmäisen viiden vuorokauden aikana, 2) 30-vuorokauden kuolleisuus, tai

perioperatiivinen sydäninfarkti tai dialyysin tarve tai mekaanisen tuen tarve (kontrapulsaattori/LVAD) ensimmäisen viiden vuorokauden aikana. FDA on hyväksynyt tutkimussuunnitelman ja se on myös myöntänyt ohjelmalle nk. fast track -statuksen, koska FDA katsoo että levosimendaanista voisi olla merkittävä hyöty potilaille.

Lisäksi ranskalainen, Orionista riippumaton tutkijaryhmä, tekee parhaillaan plasebokontrolloitua monikeskustutkimusta levosimendaanilla sydänkirurgisilla potilailla. Tutkimukseen rekrytoidaan 340 potilasta ja sen potilaat ja päävastemuuttajat ovat samantyyppisiä kuin edellä kuvatussa suunnitellussa faasi 3 -vaiheen tutkimuksessa.

Levosimendaani sepsisessä sokissa

Septisessä sokissa havaitaan usein sydänlihaksen pumppausvoiman heikkeneminen. Tämä on seurausta beeta-reseptorien alentuneesta vasteesta endogeenisille ja eksogeenisille katekoliamiineille ja toisaalta sydänlihaksen supistuvien myofilamenttien heikentyneestä herkkyydestä kalsiumille. Levosimendaanin kalsiumherkistysvaikutus voisi tämän vuoksi olla hyödyksi sepsiksen aiheuttamassa sydänlamassa. Koe-eläinmallit tukevat tätä mahdollisuutta ja pienehköissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa onkin osoitettu suotuisia vaikutuksia levosimendaanilla hoidetuilla potilailla.

Perinteiset inotroopit saattavat olla haitallisia sepsisessä sokissa. Suomalaisessa retrospektiivisessä analyysissä 420 septistä sokkia sairastavalla potilaalla havaittiin 90-päivän kuolleisuuden olevan korkeampi inotrooppeja (dobutamiini, adrenaliini) saaneilla potilailla.

Levosimendaanilla hoidetuilla potilailla tätä suurentunutta kuolleisuutta ei todettu (7).

Iso-Britanniassa on vuoden 2014 alussa alkanut noin 500 potilaan plasebokontrolloitu tutkimus levosimendaanin hyödyntä sepsisessä sokissa (8). Tutkimuksen rahoittaa brittien kansallinen terveystieteiden järjestö (National Institute for Health Research). ■

Viitteet

1. Sundberg S, Pollesello P. Levosimendaanin synty – uudesta ideasta innovatiiviseksi lääkeaineeksi. *Finnanest* 2014; 47:
2. Lilleberg J, Sundberg S, Leikola-Pelho, Nieminen MS. Hemodynamic effects of the novel cardiogenic drug simendan: echocardiographic assessment in healthy volunteers. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 263-9.
3. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, ym. 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: 660-8.
4. Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, ym. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 448-54.
5. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, ym. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 1224-32.
6. Levosimendan in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery On Cardiopulmonary Bypass. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT02025621
7. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettilä V, ym. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 431-42.
8. An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): a randomised controlled trial. *Current controlled trials ISRCTN12776039*.

Sidonnaisuudet

Kirjoittaja on Orion Pharmedian asiantuntijalääkäri.