

# Il levosimendan nell'insufficienza cardiaca acuta ad eziologia ischemica

Francesco Fedele, Carmen Caira, Noemi Bruno, Massimo Mancone, Bruno Brasolin, Alessandra D'Ambrosi

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie e Morfologiche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

## Key words:

Heart failure;  
Inotropic drugs;  
Levosimendan.

Classic inotropic drugs have recently been demonized because they are associated with increased myocardial oxygen consumption, a major risk for arrhythmias and a reduction in short- and long-term survival. Because of these negative effects, there is a great interest about a new class of inotropic drugs, the calcium sensitizers, whose the most studied is levosimendan.

Compared with other inotropic agents, it improves myocardial contractility without increasing oxygen requirements and induces peripheral and coronary vasodilation with a potential anti-stunning, anti-ischemic effect.

In this review we give an example about the study methodology of an inotropic drug, reporting the results of different experiences carried out in our Department. We studied the efficacy and safety of levosimendan analyzing clinical, hemodynamic parameters, mortality and rehospitalization rates in patients with ischemic acute heart failure. Finally, a critical analysis that compares the "real world" with the trial results is provided.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-9): 26S-32S)

© 2008 AIM Publishing Srl

## Introduzione

### Per la corrispondenza:

Prof. Francesco Fedele

Dipartimento di  
Scienze Cardiovascolari,  
Respiratorie  
e Morfologiche  
Università degli Studi  
"La Sapienza"  
Policlinico Umberto I  
Viale del Policlinico, 155  
00161 Roma  
E-mail:  
francesco.fedele@  
uniroma1.it

L'insufficienza cardiaca acuta rappresenta un fondamentale problema di salute pubblica, essendo la causa più significativa di morbilità e mortalità negli adulti anziani dei paesi occidentali. Sono sufficienti poche cifre per capire come questa patologia possa essere veramente considerata "l'epidemia del millennio": i dati ricavati dai grandi registri internazionali sullo scompenso cardiaco (ADHERE, EHFS, ecc.) indicano che, negli Stati Uniti, circa 1 milione di pazienti viene ricoverato ogni anno per insufficienza cardiaca acuta come prima diagnosi e tale numero sale a 3 000 000 se vengono aggiunti i ricoveri per insufficienza cardiaca come diagnosi secondaria<sup>1</sup>.

In Italia tale patologia colpisce circa 500 000 persone ogni anno. La mortalità intraospedaliera è mediamente del 3-4%, mentre la mortalità a 60 giorni dalla dimissione risulta pari a 9.6%. Il tasso di riospedalizzazione a 60-90 giorni è di circa il 30%.

È stato calcolato, inoltre, che circa il 45% dei pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca acuta è di nuovo ricoverato almeno 1 volta entro 12 mesi dalla dimissione e il 15% almeno 2 volte<sup>2</sup>.

Tali tassi di mortalità e riospedalizzazione così inaccettabilmente elevati dipendono dal fatto che l'incidenza di scompen-

so cardiaco sta aumentando in modo inversamente proporzionale alla riduzione della mortalità per infarto del miocardio. Infatti, grazie alle nuove possibilità terapeutiche, quali ad esempio l'angioplastica coronarica, è possibile intervenire precocemente ed efficacemente su una quota sempre più ampia di pazienti con infarto e modificare la prognosi di questa malattia, che in passato ha costituito la causa primaria di morte nella fascia di età compresa tra i 60 e i 70 anni<sup>3</sup>. Sono questi numerosi "sopravvissuti" che presentano poi il rischio maggiore di sviluppare insufficienza cardiaca: dai dati del registro ADHERE risulta, infatti, che circa il 70% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto ha una cardiopatia ischemica sottostante e oltre il 30% di essi ha avuto un precedente infarto del miocardio; allo stesso tempo essi sono particolarmente a rischio anche per un'ulteriore riduzione della perfusione coronarica dovuta all'aumento della pressione diastolica ventricolare sinistra, all'attivazione neuroormonale con ulteriore disfunzione endoteliale, all'abbassamento della pressione arteriosa e/o all'aumento della frequenza cardiaca<sup>4</sup>.

Uno dei meccanismi più importanti attraverso i quali l'insufficienza cardiaca acuta può complicare una sindrome coronarica acuta (SCA) è correlato alla perdita regionale e discreta di miociti, che compor-

ta una disfunzione contrattile. La presenza di una malattia coronarica trivasale e del tronco comune compromette poi in maniera sicuramente importante la riserva di capacità contrattile compensatoria delle regioni non interessate dall'infarto.

È importante notare che, all'inizio della sua presentazione clinica, lo scompenso cardiaco che complica una SCA non necessariamente è associato ad un'evidente disfunzione sistolica del ventricolo sinistro: la riduzione della compliance ventricolare indotta dall'ischemia, infatti, può aumentare le pressioni di riempimento e condurre quindi ad insufficienza cardiaca, a prescindere dalla funzione sistolica globale<sup>5,6</sup>. Un esempio è il trial VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction), in cui sono stati arruolati pazienti con scompenso cardiaco o disfunzione sistolica o entrambi: il 42% della popolazione con scompenso cardiaco non mostrava un'evidenza quantitativa di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro<sup>7</sup>.

Inoltre, l'aumento delle pressioni di riempimento e la dilatazione delle camere cardiache, conseguenti alla ridotta compliance, contribuiscono ad aumentare lo stress parietale: a ciò segue un rimodellamento ventricolare che riduce la perfusione di regioni già a rischio, quali le subendocardiche, aggravando così l'ischemia miocardica.

Dal momento che ci sono casi di SCA senza grave disfunzione sistolica e che l'aumento del consumo di ossigeno può essere dannoso per un miocardio ischemico, l'utilizzo di inotropi positivi durante ospedalizzazione per insufficienza cardiaca acuta è stato di recente demonizzato, dati i possibili effetti nocivi provocati da questi farmaci, legati all'aumentata richiesta di ossigeno e all'aumento del calcio intracellulare. Numerosi studi clinici randomizzati hanno infatti dimostrato un aumento significativo della mortalità e dell'incidenza di aritmie ventricolari sia con un classico inotropo come la dobutamina sia con gli inibitori delle fosfodiesterasi<sup>8,9</sup>. I dati del registro ADHERE hanno mostrato che circa il 15% dei pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca acuta riceve una terapia inotropica per via endovenosa e che essa è associata a un aumento della mortalità intraospedaliera rispetto all'uso di diuretici e vasodilatatori. Questi risultati supportano le attuali raccomandazioni delle linee guida che suggeriscono l'impiego di farmaci inotropi solo in caso di ipotensione sintomatica e shock cardiogeno<sup>10</sup>.

## Il levosimendan

Sulla base delle molteplici controversie insorte sull'utilizzo della terapia inotropica tradizionale per lo scompenso cardiaco acuto, negli ultimi anni c'è stato un interesse crescente verso la sperimentazione di nuovi farmaci, tra i quali i calcio-sensibilizzanti. Il capostipite di questa nuova classe di farmaci è il levosimendan, che agisce aumentando la contrattilità miocardica, senza

aumentare il consumo miocardico di ossigeno, come invece fanno gli inotropi classici, grazie al suo legame con la troponina C che accresce la sensibilità delle miofibrille al calcio, e agisce sui canali vascolari del potassio ATP-dipendenti, promuovendo così la vasodilatazione a livello sia dei vasi coronarici che periferici. Diversi studi hanno indicato che il levosimendan, grazie a questo duplice meccanismo d'azione, migliora i parametri emodinamici e la sintomatologia nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta, procurando un vantaggio nella sopravvivenza rispetto ai trattamenti convenzionali. L'azione vasodilatatrice determina una riduzione equilibrata del precarico e del postcarico cardiaco, della pressione capillare polmonare e delle resistenze vascolari sistemiche e aumenta il flusso sanguigno coronarico.

Data la pericolosa intersezione tra insufficienza cardiaca acuta e SCA, è importante sottolineare che gli effetti di questo nuovo inotropo possono quindi proteggere il miocardio ischemico; il levosimendan, inoltre, apre anche i canali K<sup>+</sup> ATP-dipendenti mitocondriali cardiaci, meccanismo potenzialmente cardioprotettivo in risposta allo stress ossidativo<sup>11-15</sup>.

Gli effetti del levosimendan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono stati studiati in molteplici trial clinici randomizzati: il RUSSLAN è stato uno dei primi studi che ha analizzato l'effetto di questo farmaco in pazienti con insufficienza cardiaca postischemica. Nel RUSSLAN sono stati randomizzati 504 pazienti con scompenso cardiaco postinfartuale al trattamento con levosimendan o placebo. Come endpoint primario è stato valutato il numero di pazienti che presentavano ipotensione o ischemia significative; come endpoint secondari sono state considerate le variazioni dei sintomi dispnea e affaticamento, e la differenza nella mortalità tra levosimendan e placebo.

I risultati hanno evidenziato che nei pazienti trattati con levosimendan vi era una minore incidenza di morte e di peggioramento della disfunzione ventricolare rispetto a quelli trattati con placebo, nei quali ipotensione e ischemia, dispnea e affaticabilità mostravano un aggravamento significativamente superiore. Durante i primi 3 giorni i decessi sono stati significativamente inferiori nei pazienti trattati con levosimendan rispetto a quelli trattati con placebo e lo stesso si è riscontrato a 14 giorni. Tale condizione si osservava anche a 6 mesi, con una mortalità del 22.6% nei pazienti trattati con levosimendan, rispetto al 31.4% dei soggetti trattati con placebo, anche se questa tendenza non raggiungeva la significatività statistica<sup>16</sup>.

Insieme al RUSSLAN, uno dei primi grandi studi effettuati sul levosimendan è stato il LIDO, in cui pazienti con insufficienza cardiaca ad eziologia ischemica e non ischemica sono stati randomizzati al trattamento con levosimendan o con dobutamina. I risultati hanno mostrato un significativo miglioramento dei parametri emodinamici e clinici e una riduzione significativa della mortalità a 31 e 180 giorni nei pazienti trat-

tati con levosimendan rispetto a quelli trattati con dobutamina<sup>17</sup>.

I risultati di questi due studi sono stati in parte "ridimensionati" da due grandi trial più recenti: REVIVE e SURVIVE. Il REVIVE ha comparato il levosimendan a placebo nella terapia a breve termine dell'insufficienza cardiaca acuta. Al miglioramento clinico più frequentemente osservato con l'utilizzo del levosimendan si sono associati altrettanti risultati negativi, rappresentati da una maggiore incidenza di eventi avversi quali ipotensione, cefalea, tachicardie ventricolari e fibrillazione atriale, ma soprattutto una maggiore mortalità rispetto al gruppo placebo<sup>18,19</sup>.

Nel trial SURVIVE 1327 pazienti con scompenso cardiaco acuto sono stati randomizzati a trattamento con levosimendan o dobutamina. In entrambi i gruppi di studio, circa il 70% della popolazione presentava un pregresso infarto del miocardio ed il 48% era affetto da angina stabile. I risultati hanno mostrato che non vi era differenza statisticamente significativa nella mortalità a 31 e 180 giorni tra i due gruppi. L'incidenza di eventi avversi, quali ipotensione e aritmie, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi.

In un sottogruppo di pazienti del SURVIVE, in cui l'insufficienza cardiaca era secondaria ad infarto del miocardio, si è osservata una minore mortalità sia a 31 che a 180 giorni con levosimendan rispetto alla dobutamina, anche se tale dato non raggiungeva la significatività statistica<sup>20</sup>.

## Metodologia di studio

Partendo dai risultati di questi trial, dai meccanismi fisiopatologici che sono alla base dei *target* della terapia delle sindromi da insufficienza cardiaca acuta, e dalle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del levosimendan, vogliamo riportare in questa rassegna i risultati di diversi studi effettuati nel nostro Dipartimento che rappresentano, nel loro insieme, un percorso volto ad analizzare i differenti effetti del farmaco a vari livelli (parametri clinici, emodinamici, mortalità e riospedalizzazione), al fine di fornire un esempio sulla metodologia di studio necessaria per conoscere un inotropo a 360°. Attraverso l'esperienza acquisita nella nostra realtà, abbiamo voluto mettere in luce i risultati del trattamento con levosimendan rispetto alla terapia standard, riportando in questa rassegna i dati relativi ai pazienti con insufficienza cardiaca acuta ad eziologia ischemica.

Partendo dal problema "costo energetico" della terapia inotropica e della criticità rappresentata da questa nel paziente con SCA, per prima cosa abbiamo valutato gli effetti acuti del levosimendan sul flusso coronarico e sui parametri emodinamici in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra severa, sottoposti a procedura coronarica percutanea (PCI) per infarto acuto del miocardio. Ventisei pazienti sono stati randomizzati al-

l'infusione di levosimendan (10 min di bolo con 12 µg/kg, seguiti dall'infusione continua di 0.1 µg/kg/min per 24 h) o di placebo, 10 min dopo una PCI primaria, e la misurazione dei parametri emodinamici e del flusso coronarico è stata effettuata in condizioni di base e dopo il bolo. In condizioni basali i risultati ottenuti dai due gruppi erano sovrapponibili.

Dopo il bolo, i pazienti trattati con levosimendan (n = 12) mostravano una riduzione significativa della pressione di incuneamento capillare polmonare (da 24 a 19 mmHg) e un incremento dell'indice cardiaco (da 1.8 a 2.4 l/min/m<sup>2</sup>) risultanti in un importante decremento delle resistenze vascolari periferiche (da 1366 a 1075 dyn·s/cm<sup>2</sup>). Inoltre la riserva coronarica sul vaso responsabile dell'infarto e sui vasi di riferimento aumentava significativamente nei pazienti trattati con levosimendan (rispettivamente da 1.6 a 2.0 e da 2.1 a 2.4), mentre nessuna variazione statisticamente significativa veniva osservata nel gruppo trattato con placebo. Quest'ultimo dato è da sottolineare perché è stato stabilito che la riserva coronarica è uno dei più importanti fattori prognostici per il recupero della funzione ventricolare sinistra dopo una PCI primaria, rispetto ad altri parametri di ripercussione miocardica correntemente utilizzati<sup>21</sup>.

In un altro studio abbiamo valutato gli effetti del levosimendan sulla funzione diastolica mediante l'impiego del Doppler transmitralico tradizionale e del Doppler tissutale eseguito in corrispondenza dell'anello mitralico in 52 pazienti con infarto miocardico acuto anteriore sottoposti a PCI. A 24 h dall'intervento, i pazienti trattati con levosimendan mostravano una significativa riduzione del tempo di rilasciamento isovolumetrico (da 114.6 ± 15.1 a 69.2 ± 5.6 ms; p = 0.001) e del rapporto E/E' (da 21.4 ± 10.7 a 12.8 ± 7.3; p = 0.04) e un incremento significativo del rapporto tra flusso proto- e telediastolico (E/A) (da 0.86 ± 0.33 a 1.52 ± 0.88; p = 0.03) e di E' (6.4-7.9 cm/s; p = 0.001); nel gruppo placebo, invece, si riscontrava solo un aumento significativo del rapporto E/A (da 0.97 ± 0.32 a 1.64 ± 0.51; p = 0.002). I risultati ottenuti dimostrano che, in seguito ad infusione di levosimendan per 24 h, si è ottenuto un miglioramento dei parametri Doppler convenzionali e Doppler tissutali relativi alla funzione diastolica. Il meccanismo alla base di un miglioramento del rilasciamento diastolico non è ancora ben conosciuto, ma sembra sia legato al fatto che il farmaco potenzi fortemente il legame del calcio alla troponina C in presenza di elevate concentrazioni di calcio intracellulare (durante la sistole ventricolare); quando la concentrazione di calcio intracellulare tende a decrescere (nella fase diastolica) il levosimendan lega meno avidamente la troponina C, non influenzando così il rilasciamento diastolico<sup>22</sup>.

Uno dei più importanti fattori prognostici avversi nei pazienti con insufficienza cardiaca è la disfunzione renale: dato che la funzione cardiaca può direttamente influenzare quella renale attraverso una riduzione della gittata cardiaca o l'aumento della pressione venosa, entrambi comportanti una riduzione della perfusione re-

nale, ci siamo proposti di valutare le variazioni della portata renale in relazione alla funzione di pompa cardiaca e le conseguenze sui parametri più rilevanti di funzionalità renale (creatininemia, azotemia, volume urinario, uricemia, natriuresi e livelli plasmatici di sodio) nei pazienti trattati con levosimendan<sup>23</sup>. I risultati preliminari del nostro studio sulla flussimetria e sulla funzionalità renale mostrano che, in pazienti con insufficienza cardiaca acuta ad eziologia ischemica e non, l'infusione di levosimendan migliora i parametri emodinamici renali (il flusso in arteria renale in proporzione all'aumento della gittata cardiaca), e la funzionalità renale; perciò il farmaco potrebbe essere utile per il trattamento della cosiddetta sindrome cardiorenale, condizione fisiopatologica ad elevata mortalità caratterizzata dall'associazione di insufficienza cardiaca e insufficienza renale<sup>24</sup>.

Nell'ambito di questo percorso metodologico, volendo confrontare il mondo dei trial con il mondo reale, abbiamo analizzato i dati relativi alla nostra esperienza maturata in 5 anni, utilizzando parametri e tempistiche che potessero permettere un paragone diretto con i dati del REVIVE e del SURVIVE. Nel nostro registro osservazionale, infatti, unitamente ai parametri ecocardiografici relativi a funzione sistolica e contrattilità, abbiamo valutato parametri clinici e laboratoristici e, come dati di sicurezza, l'incidenza di eventi avversi, la mortalità intraospedaliera, a 6 e 12 mesi e la riospedalizzazione a 12 e 18 mesi, in pazienti con insufficienza cardiaca acuta ad eziologia ischemica e non.

In questa rassegna riportiamo i nostri risultati riguardanti la popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca acuta postischemica. Dal luglio 2003 al marzo 2008 abbiamo arruolato 142 pazienti ricoverati presso il nostro Dipartimento con diagnosi di insufficienza cardiaca acuta ad eziologia ischemica. I criteri di inclusione sono stati: segni e sintomi di insufficienza cardiaca in fase di scompenso o insorta *de novo* quali congestione polmonare con rantoli nella metà inferiore dei campi polmonari o edema polmonare franco, terzo tono, elevata pressione di incuneamento capillare polmonare; classe funzionale NYHA III-IV; frazione di eiezione  $\leq 40\%$ ; necessità di terapia endovenosa. Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti con scarsa finestra acustica e i pazienti in cui non è stato possibile effettuare uno studio ecocardiografico.

I pazienti sono stati esaurientemente messi a conoscenza dei rischi e dei benefici della procedura ed hanno firmato il consenso informato.

Sono stati trattati per 24 h con infusione di levosimendan alla dose di 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , associato alla terapia standard per via endovenosa (senza altri inotropi), o con la sola terapia standard, la quale comprendeva diuretici, nitrati, dobutamina e dopamina. Una piccola percentuale di pazienti è stata trattata con bolo di levosimendan alla dose di 6-12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per 10 min seguita dall'infusione del farmaco per 24 h alla dose di 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Sono stati valutati i seguenti parametri: caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti; pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, emogasanalisi, creatinina e troponina I immediatamente prima del trattamento e dopo 24 h; eventi avversi, mortalità intraospedaliera, a 6 e a 12 mesi dal trattamento e tasso di riospedalizzazione a 12 e 18 mesi. Inoltre abbiamo considerato la durata della degenza ospedaliera.

È stato effettuato uno studio ecocardiografico di base bidimensionale con pazienti in decubito laterale sinistro, utilizzando come apparecchiatura ecocardiografica il GE Vingmed Vivid 7 con sonda multifrequenza, in cui è stata valutata la frazione di eiezione di base e dopo 24 h.

I pazienti con insufficienza cardiaca acuta postischemica trattati con levosimendan sono stati 73 (in 12 pazienti, pari al 16% dei casi, l'infusione endovenosa di levosimendan è stata preceduta dall'infusione del bolo), mentre quelli trattati solo con terapia standard sono stati 69.

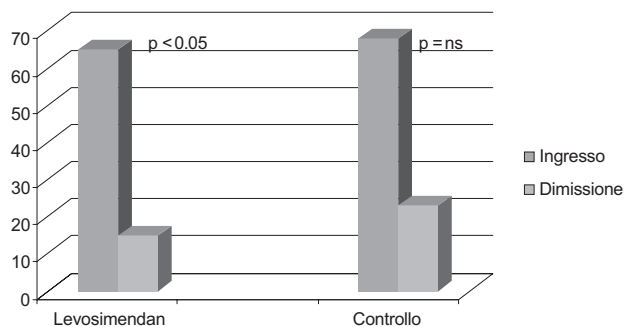
Alla base, le caratteristiche cliniche, i parametri emodinamici e laboratoristici erano sovrapponibili tra i due gruppi.

I parametri clinici relativi a pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, troponina I e creatinina non hanno presentato variazioni significative tra il gruppo levosimendan e quello di controllo.

Per quanto riguarda i parametri emogasanalitici, vi è stato un miglioramento significativo della saturazione di ossigeno da un valore di base medio di 82% ( $\text{FiO}_2$  media 27%) a 96% ( $\text{FiO}_2$  media 29%) dopo 24 h di trattamento; mentre nel gruppo di controllo non si sono osservate modificazioni significative.

Durante il ricovero la percentuale di pazienti del gruppo levosimendan inseriti in classe Killip III-IV si è ridotta significativamente (65% all'ingresso, 15% alla dimissione;  $p < 0.05$ ), a dispetto del gruppo di controllo (68% all'ingresso, 23% alla dimissione;  $p = \text{NS}$ ) (Figura 1).

Un dato interessante è quello riguardante la terapia diuretica, la quale ha subito, durante la degenza, una notevole riduzione di dosaggio nel gruppo trattato con levosimendan.



**Figura 1.** Pazienti (%) in classe Killip III-IV all'ingresso e alla dimissione nel gruppo levosimendan ( $p < 0.05$ ) e nel gruppo controllo ( $p = \text{NS}$ ).

Nella popolazione dei pazienti con insufficienza cardiaca secondaria ad infarto miocardico acuto, all'esame di base, le caratteristiche ecocardiografiche erano le medesime in ciascun gruppo, con una frazione di eiezione pari al  $26 \pm 7.57\%$  nel gruppo levosimendan, e pari al  $26 \pm 4.51\%$  nel gruppo di controllo. Nel gruppo levosimendan abbiamo osservato un aumento significativo della frazione di eiezione da  $26\%$  a  $34\%$  dopo 24 h dall'inizio del trattamento ( $p < 0.05$ ). Nel gruppo di controllo la frazione di eiezione non ha invece mostrato variazioni significative (Figura 2).

La frequenza delle aritmie maggiori è stata pari a  $9.25\%$  nel gruppo levosimendan e  $9.75\%$  nel gruppo di controllo ( $p = NS$ ). La frequenza di episodi ipotensivi invece è stata rispettivamente di  $5.18\%$  e  $4.5\%$  ( $p = NS$ ) (Figura 3).

Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi nella mortalità intraospedaliera, a 6 e 12 mesi, ma si è comunque osservato un trend positivo a favore del levosimendan.

Il tasso di riospedalizzazione a 12 mesi è stato del  $6.3\%$  nel gruppo levosimendan, mentre nel gruppo di controllo è stato pari al  $10.6\%$  ( $p < 0.05$ ); a 18 mesi è risultato  $10.2\%$  nel gruppo levosimendan vs  $15.3\%$  nel gruppo di controllo ( $p < 0.05$ ) (Figura 4).

La durata della degenza intraospedaliera è risultata significativamente minore nel gruppo levosimendan ( $11.5$  vs  $14$  giorni,  $p < 0.05$ )<sup>25</sup> (Figura 5).

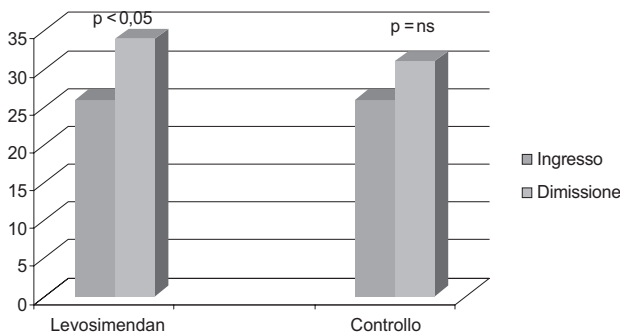


Figura 2. Frazione di eiezione all'ingresso e alla dimissione nel gruppo levosimendan ( $p < 0.05$ ) e nel gruppo controllo ( $p = NS$ ).

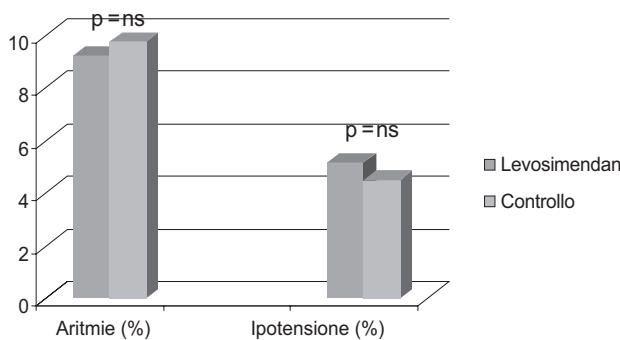


Figura 3. Frequenza degli eventi avversi (%) nei due gruppi di studio ( $p = NS$ ).

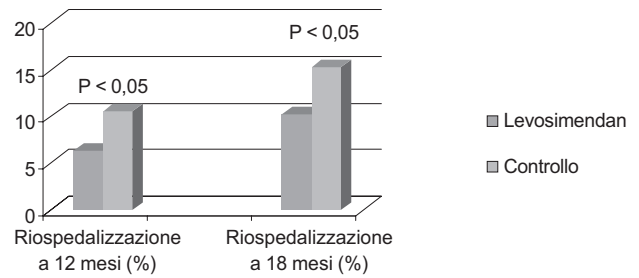


Figura 4. Tasso di riospedalizzazione (%) a 12 e 18 mesi nei due gruppi di studio ( $p < 0.05$ ).

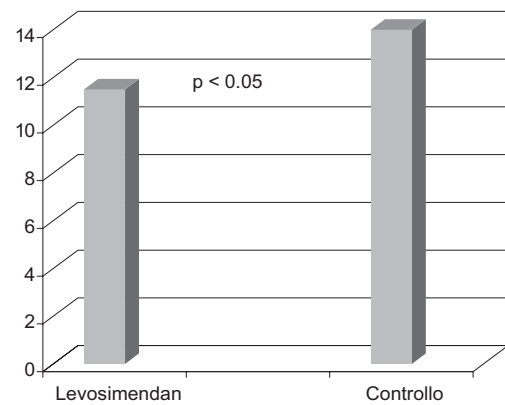


Figura 5. Durata della degenza ospedaliera (giorni) nei due gruppi di studio ( $p < 0.05$ ).

## Discussione

Numerosi studi hanno documentato l'efficacia e la sicurezza del levosimendan nel trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta ad eziologia ischemica; uno dei più significativi è stato il RUSSLAN, già esposto in precedenza.

Il levosimendan si è dimostrato un farmaco molto utile nei pazienti con scompenso cardiaco in fase di instabilità: l'aumento della contrattilità senza aumento del consumo di ossigeno, associato ad una riduzione delle resistenze periferiche, consente di migliorare il compenso emodinamico senza indurre ischemia e senza aumentare l'entità di aree ischemiche preesistenti, con un importante effetto cardioprotettivo<sup>1</sup>.

In accordo con questi risultati anche il nostro studio ha dimostrato che, nei pazienti con insufficienza cardiaca postischemica, il levosimendan, comparato alla terapia standard, si associa ad un miglioramento dei parametri emodinamici e della classe funzionale. Nell'insufficienza cardiaca la depressione dello stato inotropo causa un indebolimento della contrazione che alla fine determina riduzione della gittata sistolica, inadeguato svuotamento ventricolare, dilatazione del cuore e un aumento della pressione telediastolica ventricolare. I nostri dati dimostrano come il levosimendan migliora la funzione sistolica, determinando un incremento significativo della frazione di eiezione. Il miglioramento

della performance cardiaca, associato ad un aumento del flusso coronarico e alla riduzione del postcarico cardiaco, fanno sì che il levosimendan possa essere considerato una strategia terapeutica ottimale per i pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra secondaria ad infarto del miocardio<sup>26</sup>.

Tutto ciò si associa ad un trend positivo in termini di riduzione della mortalità intraospedaliera a 6 e 12 mesi dal trattamento; alla riduzione della riospedalizzazione a 12 e 18 mesi; alla riduzione della durata della degenza ospedaliera con conseguente diminuzione dei costi di ricovero per scompenso cardiaco a carico del Sistema Sanitario Nazionale.

Nonostante il nostro studio sia limitato all'esperienza di un unico centro, ha contribuito comunque a confermare l'efficacia del levosimendan nella terapia dello scompenso cardiaco acuto, che è stata messa in discussione dai risultati del REVIVE e SURVIVE.

Tuttavia numerose sono le critiche che possono essere rivolte ai risultati di questi grandi trial: in essi infatti il levosimendan non sempre ha rappresentato la prima linea terapeutica, essendo spesso utilizzato come seconda o terza opzione; inoltre molto discutibile è il dosaggio del farmaco, somministrato in bolo anche a pazienti con bassa pressione sistolica, i quali hanno mostrato successivamente una maggiore mortalità; infine, i criteri di inclusione non sono stati ben definiti, arruolando una popolazione spesso troppo eterogenea di pazienti.

I nostri dati confermano che l'uso del levosimendan come prima terapia, a dosaggi appropriati e in una popolazione adeguatamente selezionata, può rappresentare una strategia vincente nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto. Dalla nostra esperienza, i prerequisiti per una buona riuscita del trattamento sono risultati la stretta monitoraggio della pressione arteriosa e della volemia, la correzione di eventuali squilibri elettrolitici e la somministrazione di un dosaggio appropriato alle condizioni cliniche del paziente.

A prescindere dall'efficacia del farmaco, con questa rassegna abbiamo voluto sottolineare l'importanza di un percorso metodologico ben definito per studiare tutti gli effetti e la sicurezza di un inotropo, costruito considerando sia parametri clinici che strumentali e specifici endpoint. Di contro, precedenti trial spesso sono stati incompleti perché alcuni basati solo su parametri soggettivi, quali la dispnea, mentre altri con obiettivi troppo generici e mal definiti.

Per concludere, in base ai nostri studi il levosimendan è risultato un inotropo particolare che non può e non deve essere demonizzato, proprio per la sua favorevole azione sul consumo miocardico di ossigeno, che permette di utilizzarlo con sicurezza anche nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta ad eziologia ischemica.

## Riassunto

I classici farmaci inotropi sono stati recentemente demonizzati in quanto sono associati ad un aumentato consumo miocardico

di ossigeno, ad un maggior rischio di aritmie e ad una ridotta sopravvivenza a breve e lungo termine. A causa di questi effetti negativi, vi è un grande interesse verso una nuova classe di farmaci inotropi, i calcio-sensibilizzanti, di cui il più studiato è il levosimendan.

Rispetto agli altri inotropi, esso migliora la contrattilità miocardica senza aumentare la richiesta di ossigeno e induce una vasodilatazione periferica e coronarica con un potenziale effetto anti-stunning e antischemico.

In questa rassegna forniamo un esempio sulle modalità di studio di un inotropo, riportando i risultati di varie esperienze condotte nel nostro Dipartimento. Abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con levosimendan analizzando parametri clinici, emodinamici, il tasso di mortalità e di riospedalizzazione nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta. Abbiamo, infine, condotto un'analisi critica di confronto tra il "mondo reale" e quello dei grandi trial.

*Parole chiave:* Inotropi; Insufficienza cardiaca acuta; Levosimendan; Sindromi coronariche acute.

## Bibliografia

1. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, et al, for the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958-68.
2. Renzo F, Leosco D, Iacovoni A, et al. Epidemiologia clinica e fattori di rischio per scompenso cardiaco nell'anziano. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 10): 9S-16S.
3. Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ. National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13 2005; (158): 1-199.
4. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
5. Velazquez EJ, Pfeffer MA. Acute heart failure complicating acute coronary syndromes: a deadly intersection. *Circulation* 2004; 109: 440-2.
6. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
7. Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray J, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 537-44.
8. Pfeffer MA. The intersection between acute coronary syndrome and heart failure. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl C): C19-C23.
9. Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006; 119 (12 Suppl 1): S3-S10.
10. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the Esc (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-42.
11. Papp Z, Csapó K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharma-

- cological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev* 2005; 23: 71-98.
12. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 6: 613-27.
  13. Pagel PS, Harkin CP, Hettrick DA, Warltier DC. Levosimendan (OR-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1994; 81: 974-87.
  14. Udvary E, Papp JG, Végh A. Cardiovascular effects of the calcium sensitizer, levosimendan, in heart failure induced by rapid pacing in the presence of aortic constriction. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 656-61.
  15. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Lindén IB. The role of cAMP and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium-sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 536-46.
  16. Moiseyev VS, Poder P, 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. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-32.
  17. 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.
  18. Packer M, Colucci WS, Fisher L. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE-1 study. [abstract] *J Card Fail* 2003; 9 (Suppl): S61.
  19. Packer M. REVIVE II: multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. [abstract] *Circulation* 2005; 112: 3363.
  20. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
  21. De Luca L, Proietti P, Celotto A, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2005; 150: 563-8.
  22. De Luca L, Sardella G, Proietti P, et al. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction: a Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 172-7.
  23. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 11G-17G.
  24. Caira C, Brasolin B, Maestrini V, et al. Effects of levosimendan on renal function and renal hemodynamic parameters in patients with acute heart failure. [abstract] *Eur J Heart Fail* 2007; 6: 475.
  25. Brasolin B, Mancone M, Caira C, et al. Long-term survival effects of levosimendan in acute failure in STEMI patients: results from an Italian observational registry. [abstract] *Eur Heart J* 2007; 28 (Suppl): 388.
  26. De Luca L, Colucci W, Nieminen MS, et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006; 27: 1908-20.