

# LEVOSIMENDAN PER LO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

in terapia intensiva

■ L Vetrugno, F Bassi, F Giordano - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, Reparto di Anestesia e Rianimazione II Servizio

## PREMESSA

*Caro Editore, abbiamo letto con attenzione l'articolo pubblicato nel n. 5/2006 del vostro giornale da P Schicariol e colleghi della Farmacologia di Udine dal titolo: "Levosimendan una promessa non mantenuta?"<sup>1</sup>. Troviamo che questo articolo sia molto interessante in quanto offre la possibilità di aprire una dialogo sull'uso dei farmaci calcio-sensibilizzanti tra i quali il levosimendan ancora poco conosciuto e con una indicazione terapeutica poco chiara che, nonostante ciò, è entrato nel prontuario terapeutici di molti dei nostri ospedali.*

Levosimendan, un piridazinone-dinitrile derivato, appartiene ad una nuova classe di farmaci chiamati calcio-sensibilizzanti con proprietà inotrope positive peculiari. Sensibilizzando la troponina C al calcio aumentano l'inotropismo senza aumentare il consumo cardiaco di ossigeno (al contrario della dobutamina, enoximone e adrenalina, i quali, attraverso l'AMPc determinano un aumento del calcio intracellulare e quindi un aumento del consumo di ossigeno e dell'aritmogenicità).

Attraverso il legame con i canali ATP<sub>asi</sub>, **levosimendan induce vasodilatazione coronaria e polmonare**. Inoltre, recentemente levosimendan ha dimostrato di possedere altre peculiarità, come, ad esempio, effetto anti-stunning, azione anti-infiammatoria ed anti-apoptotica ed effetto lusitropico<sup>2-3</sup>.

Oggi questo farmaco, indicato nelle forme di scompenso cardiaco, ha trovato la sua più larga utilizzazione in cardiologia. Molto **poco c'è invece in letteratura sull'uso del levosimendan nello scompenso cardiaco acuto nel paziente critico**. La maggior parte degli studi è stata acquisita dall'esperienza cardiologia<sup>4,5</sup> non tenendo in considerazione la diversa eziopatogenesi e l'evoluzione della malattia che differenziano lo scompenso cardiaco acuto dal sottostante processo fisiopatologico della malattia cardiaca cronica. Queste due entità sicuramente hanno in comune la definizione: lo scompenso cardiaco è uno stato fisiopatologico in cui una anomalia funzionale cardiaca è responsabile dell'incapacità del cuore di pompare una quantità di sangue commisurata alle richieste metaboliche dei tessuti<sup>6</sup>, ma non sono la stessa cosa. Quindi la maggior parte degli studi attualmente disponibili in letteratura prendono in considerazione pazienti cardiologici con scompenso cardiaco acuto su scompenso cardiaco cronico nei quali l'uso di tutti i farmaci inotropi si è rilevato non solo inutile ma addirittura dannoso<sup>7</sup>.

Se Schicariol et al<sup>1</sup> si riferiscono a questa categoria di pazienti i loro dubbi su levosimendan sono sicuramente leciti. A nostro avviso, però, l'estensione dei deludenti risultati cardiologici non va confusa con **l'utilizzo del levosimendan nello scompenso cardiaco acuto in terapia intensiva**.

Ciò detto e premesso, emerge una lacuna di dati sull'utilizzo di questo farmaco in terapia intensiva, dove solo pochi studi osservazionali e alcuni casi clinici o esperienze personali riportano un'utilità del farmaco che, per altro, viene documentata con strumenti emodinamici<sup>8-13</sup>.

Ci chiediamo se le Linee guida della Società Europea di Cardiologia<sup>14</sup> sulla diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto, possano essere adottate al paziente in terapia intensiva generale con la stessa problematica cardiaca e magari in ventilazione meccanica e/o insufficienza renale in dialisi continua, o insufficienza multiorgano.

Per noi, che lavoriamo in questo campo della medicina, ci viene difficile pensare che questo paziente, con così tante e tali variabili interindividuali e meccaniche esterne, possa essere randomizzato.

Sicuramente levosimendan ha un ruolo nell'armamentario del medico in terapia intensiva cardio-chirurgia, campo dove, peraltro, esistono studi randomizzati farmaco placebo (anche se su popolazioni poco numerose) effettuati in pazienti con normale e bassa frazione d'eiezione, CABG in elezione, urgenza in circolazione extracorporea e in "off-pump"<sup>15</sup>. Inoltre, nuove applicazioni interessanti si aprono per il levosimendan che può fungere da farmaco di supporto e weening dai devices meccanici come il contropulsatore aortico (IABP) o il cuore artificiale (Berlin Heart, Novacor)<sup>16-18</sup>.

Attualmente la letteratura non ha però supportato queste peculiari caratteristiche del levosimendan. Inoltre, il risultato dei primi trials clinici cardiologici<sup>4,5</sup>, non è stato

## BIBLIOGRAFIA

1. Schincariol P et al. *DsF* 5/2006; 241-42.
2. Figgitt DP et al. *Drugs* 2001; 61: 613-27.
3. Adamopoulos S et al. *Am J Cardiol* 2006; 98: 102-106.
4. Follath F et al. *Lancet* 2002; 360:196-202.
5. Moiseyev VS et al. *European Heart Journal* 2002; 23: 1422-32.
6. Isselbacher KJ et al. *Harrison: Principi di Medicina Interna*, 13<sup>th</sup> edizione; 1995.
7. Bayram M et al. *Am J Cardiol* 2005; 96: 47G-58G.
8. Rajek AM et al. *Anesthesiology* 2003; 99:A133 [abstract].
9. Tasouli A et al. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2005; 4:S56 [abstract].
10. Harjola V et al. *Crit Care* 2004; 8(suppl 1):P85 [abstract].
11. Labriola C et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42:204-11.
12. Bauk L et al. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74: 295-300.
13. Shahzad GR et al. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1536-46.
14. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure – European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 384-16.
15. Raja SG et al. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1536-46.
16. Braun JP et al. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2004;6: 772-74.
17. Braun JP et al. *Critical Care* 2006, 10: R17( doi:10.1186/cc3979).
18. Vetrugno L Bassi F, Giordano F et al. Levosimendan as the only inotropic agent from biventricular assist device (Berlin Heart) to weaning from myocarditis acute heart failure. Unpublished date.
19. Teerlink JR et al. *Eur Heart J* 2006, 27 (abstract).
20. Cleland JGF et al. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 105-10.
21. Thakkar R et al. 27<sup>th</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels 2007 (abstract).
22. Fleari P et al. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1641-45.
23. Egan JR et al. *J Int Care Med* 2006; 21: 183-87
24. Puttonen J et al *Eur Heart J* 2006, 27 (abstract).
25. Vetrugno L et al.. 27<sup>th</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels 2007 (abstract).
26. Parissis JT et al. *Am J Cardiol* 2007; 99: 146-7.
27. Blackstone EH. 21<sup>st</sup> Century treatment of Heart Failure: synchronizing surgical and medical therapies for better outcomes. Cleveland Clinic October 2006, [www.clevelandclinicmeded.com/heartfailure06](http://www.clevelandclinicmeded.com/heartfailure06)
28. Benson K et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.
29. Pocock SJ et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 1907-9.

confermato dai più recenti REVIVE<sup>19</sup> e SURVIVE<sup>20</sup>. Va notato però che la selezione dei primi studi ad esempio il LIDO<sup>4</sup>, era basata su severi criteri emodinamici che nel REVIVE<sup>19</sup> e SURVIVE<sup>20</sup> non troviamo. Inoltre, il REVIVE II è uno studio che non è stato disegnato per valutare la mortalità, (che viene acquisita quindi come end-point secondario) e comunque i risultati dimostrano che non vi erano differenze significative tra il gruppo trattato e gruppo controllo in termini di mortalità (dati molto criticati)<sup>21</sup>. Rispetto ai precedenti trials farmaco inotropo versus placebo, nei quali la mortalità era maggiore nel gruppo trattato<sup>7</sup> dai lavori emerge che levosimendan è il primo farmaco inotropo (se escludiamo la digossina) che non aumenta la mortalità. Le stesse considerazioni possono essere fatte per il SURVIVE, studio europeo, che anche se disegnato per valutare la mortalità a sei mesi, prende in considerazione una popolazione con malattia cardiaca molto avanzata (frazione d'eiezione minore del 30%) nei confronti di un altro inotropo (dobutamina).

Infine, in quasi tutti gli studi, è stata utilizzato il farmaco prima in bolo e poi fatto seguire dall'infusione continua.

E proprio al bolo del farmaco, potrebbe essere correlata l'ipotensione arteriosa (unico effetto collaterale finora attribuito al levosimendan) che può portare ad un ipoperfusione d'organo che, come noto, può essere associata ad un outcome sfavorevole. Lo stesso dicasi per le aritmie attribuite al levosimendan. Recentemente, è stato pubblicato uno studio randomizzato sulle proprietà aritmogene del levosimendan in cui è stato dimostrato che questo farmaco, alla dose di 0,1 gamma/Kg/min (senza bolo iniziale) non è associato con aritmie ventricolari sostenute<sup>22</sup>.

## CONCLUSIONI

Il levosimendan si sta dimostrando utile in clinica nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto post-operatorio in cardio-chirurgia e nello scompenso cardiaco acuto in terapia intensiva. Anche se una validazione in termini di studi randomizzati non è ancora disponibile in letteratura, dove però, si possono trovare studi osservazionali, casi clinici o esperienze personali che riportano una utilità del farmaco che per altro viene documentata con strumenti emodinamici<sup>8-13</sup>.

L'assoluta assenza di effetti collaterali attribuibile al levosimendan è stata confermata da studi nella popolazione pediatrica<sup>23</sup> e soprattutto da studi su pazienti con insufficienza renale acuta<sup>24</sup> o in corso di dialisi continua in terapia intensiva<sup>25</sup>.

L'identificazione di pazienti che rispondono al farmaco versus i non responders sulla base di marker biochimici (peptide natriuretico atriale, BNP) potrebbe in futuro aiutare a sottoclassificare le popolazione di pazienti che beneficiano del farmaco<sup>26</sup>.

Concludiamo ricordando che gli studi randomizzati (RCT) sono strumenti poco fini, e spesso restringono lo scopo dell'investigazione ad un sottogruppo di pazienti omogeneo a basso rischio per i quali un reale beneficio potrebbe essere arduo da dimostrare<sup>27, 28</sup>. Questi gruppi sono raramente rappresentativi dell'intero spettro della malattia. Finché noi riteniamo che i trial clinici randomizzato siano il gold standar nel generare l'evidenza del management del paziente, ignoriamo che 80% della letteratura attualmente disponibile viene da esperienze personali, casi clinici e studi non randomizzati<sup>29</sup>.