



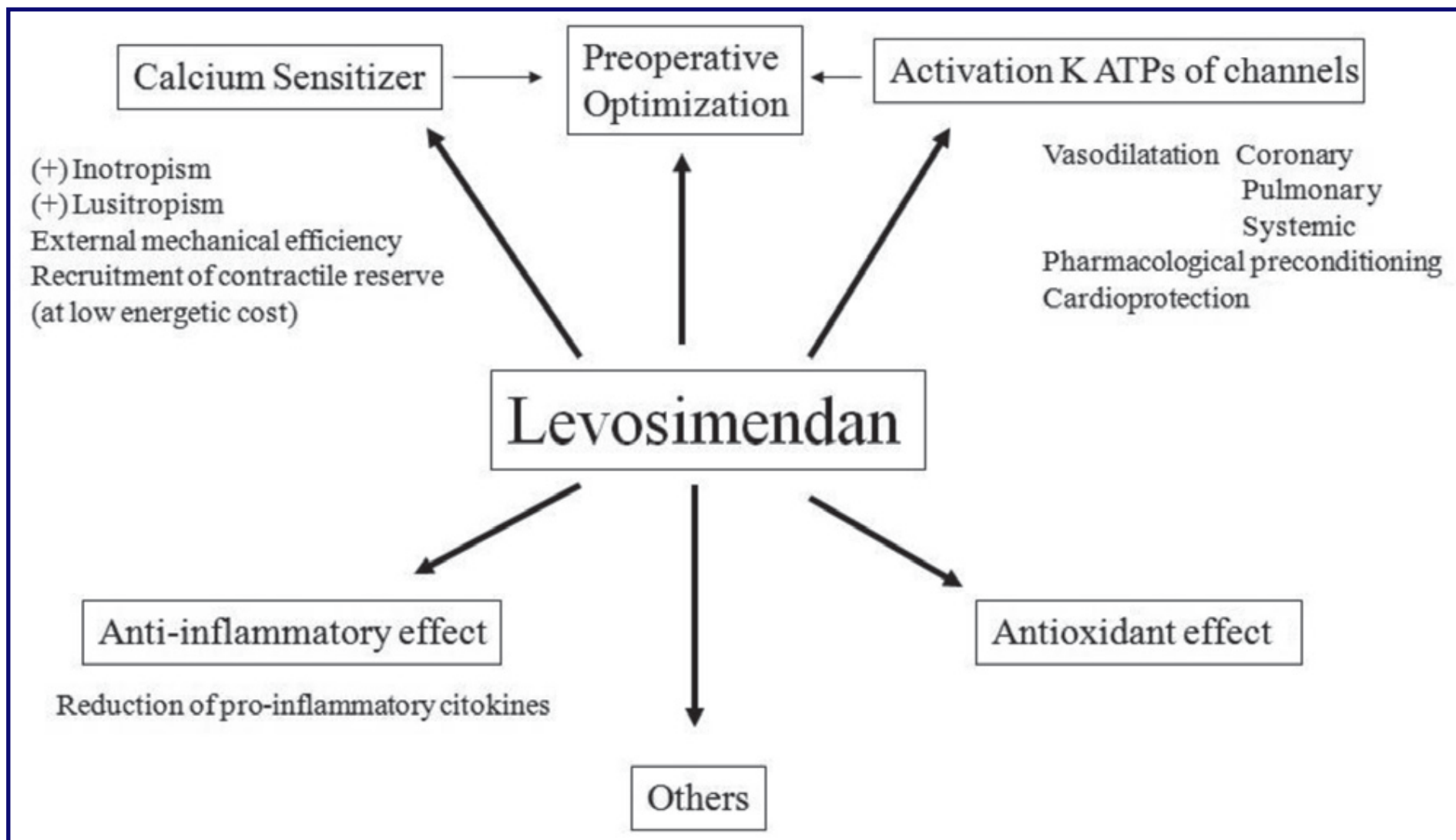
**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Levosimendan z pohledu EBM

Michal Pořízka

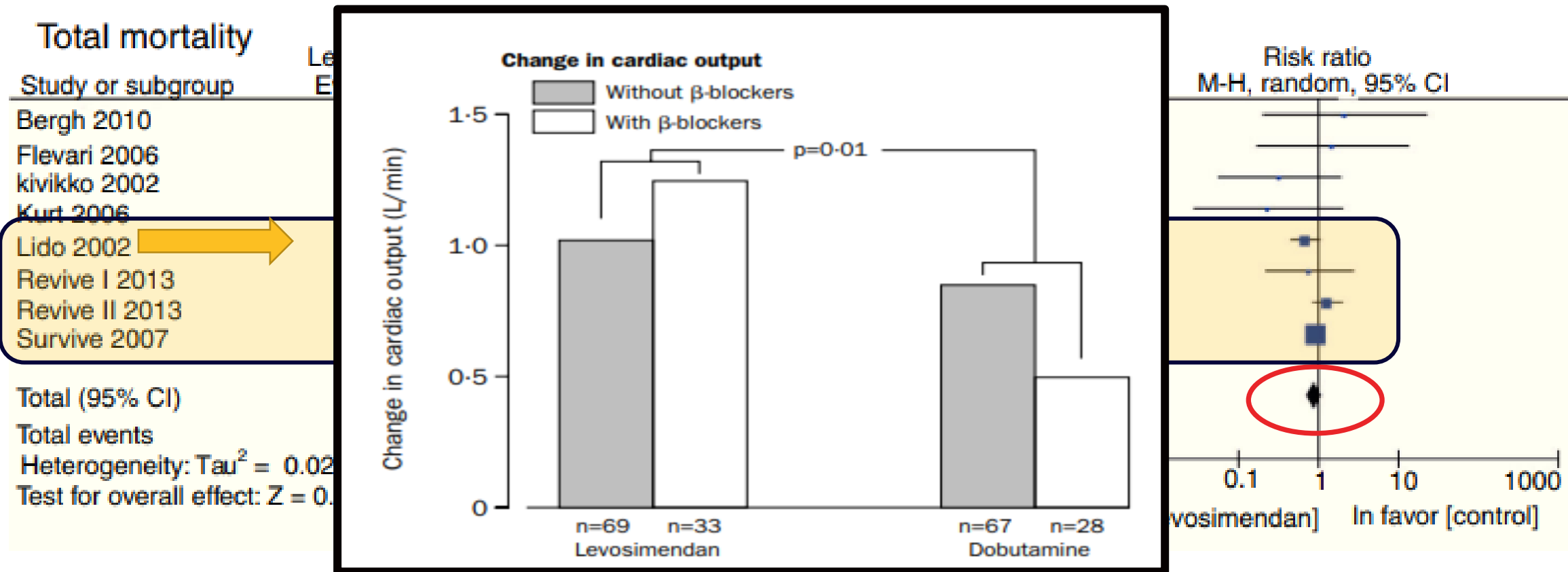


Levosimendan – oblasti zájmu

- Kardiologie
- Všeobecná intenzivní medicína
- Kardiochirurgie

4 Kardiologie – akutní dekompenzace srdečního selhání

Levosimendan in acute decompensated heart failure: Systematic review and meta-analysis. Cornejo W et al. Medicina Universitaria 2017



- ❑ Levosimendan - signifikantní zvýšení EF LK a pokles BNP
- významná asociace s - hypotenzí, cefaleou, incidencí arytmií

5 Kardiologie – akutní dekompenzace srdečního selhání

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Inotropic agents

Inotropic agents may be considered in patients with SBP <90 mmHg and evidence of hypoperfusion who do not respond to standard treatment, including fluid challenge, to improve peripheral perfusion and maintain end-organ function.³⁸⁷

IIb

C

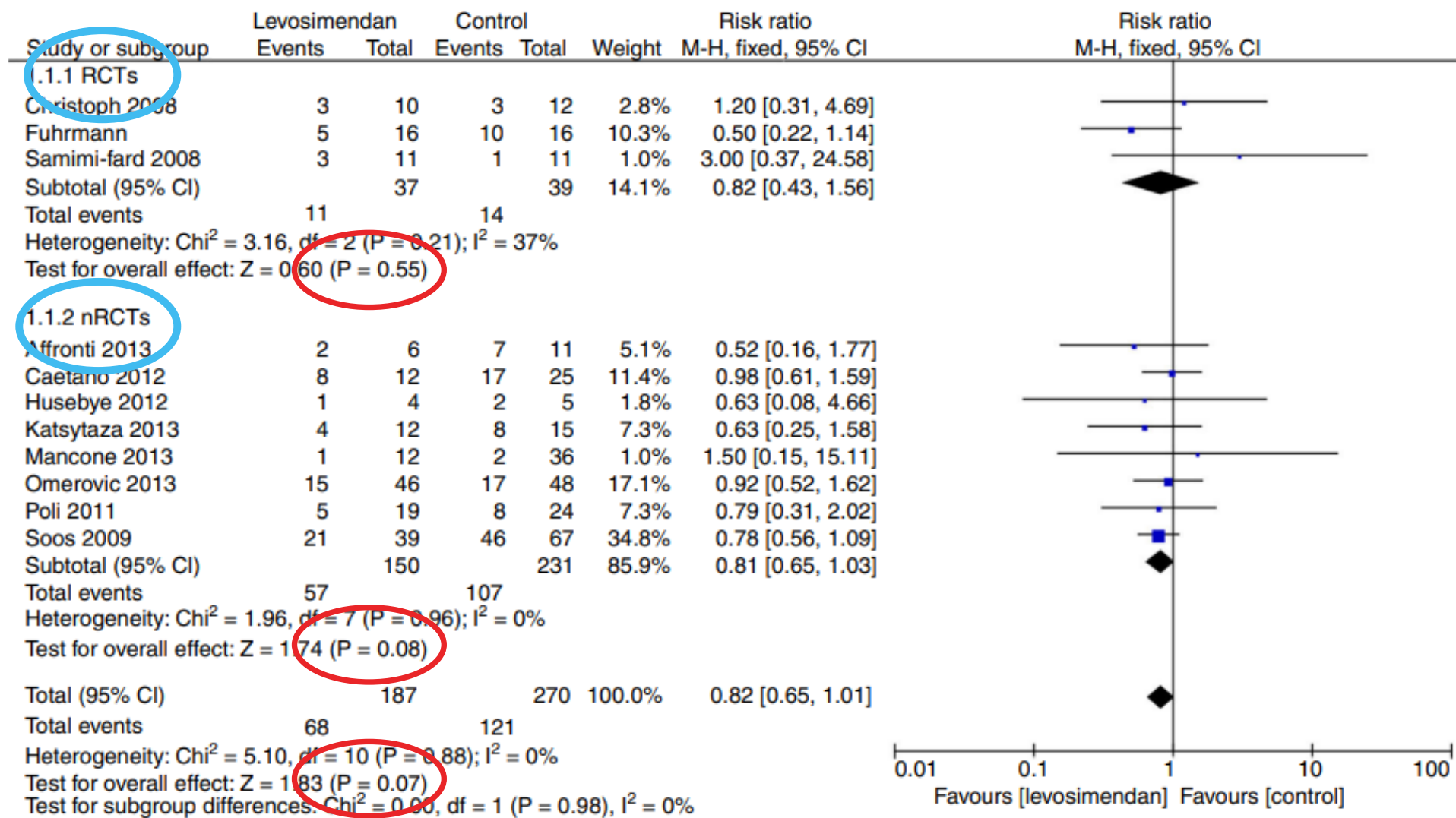
Inotropic agents are not recommended routinely, due to safety concerns, unless the patient has symptomatic hypotension and evidence of hypoperfusion.^{387,467,478}

III

C

6 Kardiologie – kardiogenní šok při akutním infarktu myokardu

Fang M et al. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicina Intensiva* 2018. (13 studií, 648 pacientů)



7 Kardiologie – kardiogenní šok při akutním infarktu myokardu

Fang M et al. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicina Intensiva* 2018. (13 studií, 648 pacientů)

Table 2 Secondary end points.

Outcome of interest	No. of studies	MD (95% CI)	P	I ² (%)	P (Q test)	Tau ²
SOFA	2	-1.87 [-3.92, 0.18]	0.07	72	0.03	1.74
Cardiac index (L min ⁻¹ m ⁻²)	4	0.17 [0.06, 0.29]	0.003	3	0.38	0.00
Cardiac power index (W m ⁻²)	3	0.08 [0.03, 0.13]	0.003	60	0.08	0.00
Ejection fraction (%)	4	1.43 [1.03, 1.83]	<0.0001	20	0.29	0.04
End-systolic volume (ml)	3	-6.18 [-9.94, -2.42]	0.001	76	0.02	8.23
Mean blood pressure (mmHg)	2	3.49 [1.05, 5.94]	0.005	0	0.48	0.00
Pulmonary artery pressure (mmHg)	2	-4.00 [-7.41, -0.58]	0.02	24	0.25	1.92
ScvO ₂ (%)	2	11.40 [7.35, 15.44]	<0.00001	0	0.71	0.00
ICU days	3	-0.16 [-3.14, 2.83]	0.92	0	0.59	0.00
GFR	2	3.54 [-7.04, 14.13]	0.51	70	0.07	42.31
PAOP	2	1.25 [-0.12, 2.62]	0.07	0	0.88	0.00

8 Všeobecná intenzivní péče – septický šok

Gordon A. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis.

LEOPARDS Study, NEJM 2016

- ❑ dvojitě slepý, multicentrický RCT, 516 pacientů
 - ❑ Levosimendan vs. Placebo
 - ❑ Pacienti v septickém šoku s vasopresorickou podporou
-

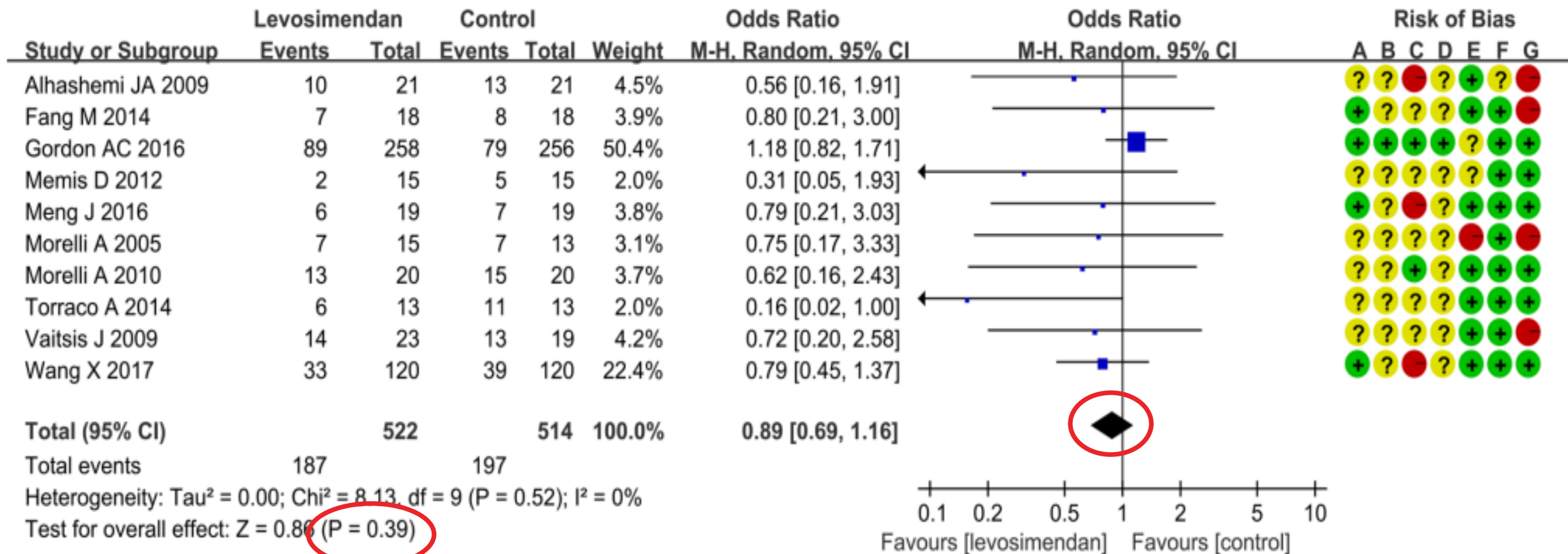
Výsledky:

- SOFA... 6.68 ± 3.96 vs. 6.06 ± 3.89 , $P=0.053$
- 28-denní mortalita... 34.5% vs. 30.9%, $P=0.43$
- ↑ incidence selhání weaningu UPV u levosimendanu (HR 0.77, $P=0.03$)
- ↑ incidence tachyarytmií u levosimendanu (3,1% vs. 0,4%, $P=0.04$)

9 Všeobecná intenzivní péče – septický šok

Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a metaanalysis of randomised trials

Wei Chang et al., BMJ Open 2018



10 Všeobecná intenzivní péče – septický šok

Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a metaanalysis of randomised trials

Wei Chang et al., BMJ Open 2018

- Mortalitní benefit neprokázán** - u pacientů s nízkou EF LK
- ve srovnání s dobutaminem
- Bez vlivu na dávku vasopresorické podpory
- Signifikantní zlepšení - CI, EF LK
- clearance laktátu
- Levosimendan asociován s vysokou pozitivní tekutinovou bilancí**

11 Všeobecná intenzivní péče – septický šok

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Inotropes

Recommendations

41. For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest** either adding dobutamine to norepinephrine or using epinephrine alone

Weak recommendation, low quality of evidence

42. For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest against** using levosimendan

Weak recommendation, low quality of evidence

Kardiochirurgie - LEVO-CTS

(Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery)

Mehta RH et al. NEJM, 2017

- ❑ Multicentrická, placebo kontrolovaná RCT (882 pacientů), 70 nemocnic, USA, Kanada
- ❑ Kardiochirurgický výkon na mimotělním oběhu, EF LK \leq 35%
- ❑ Předoperační podání levosimendanu (bolus 0.2 ug/kg/min na 1 h, kont. 0.1 ug/kg/min na 24 h)
- ❑ Primární outcome: 4-složkový kompozitní endpoint 24.5% vs. 24.5% (Levo vs. placebo, P=0.98)
(30denní mortalita, použití RRT, mechanické podpory, infarkt myokardu)
- ❑ 2-složkový kompozitní endpoint 13.1% vs. 11.4% (P=0.45)
(30denní mortalita, použití mechanické podpory)
- ❑ Sekundární outcome: rozvoj LCO – 18.2% vs. 25.7% (Levo vs. placebo, P=0.007)

Kardiochirurgie – Subanalýza LEVO-CTS

van Diepen S et al. Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020.

- ❑ Subanalýza LEVO-CTS dle typu výkonu (CABG 66.4%, chlopeň 11.4%, komb. 22.2%)
- ❑ Bez rozdílu ve 2 a 4-složkovém kompozitním skóre u CABG
- ❑ U chlopní a komb. výkonů vyšší incidence 2-složkového skóre u levosimendanu (22.4 vs. 2.1%, P=0.02)
- ❑ 90denní mortalita významně nižší u CABG (2.1 vs. 7.9%, Levo vs. Placebo, P=0.011)
- ❑ Vzestup CI vyšší s levosimendanem u CABG (P=0.051)

Kardiochirurgie - CHEETAH trial

(Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery)

Landoni G et al. NEJM, 2017

- ❑ Multicentrická, placebo kontrolovaná RCT (506 pacientů), ukončeno pro futilitu, 14 nemocnic Itálii, Rusku a Brazílii
- ❑ Kardiochirurgický výkon na mimotělním oběhu - EF LK $\leq 25\%$
 - použití IABP
 - vysokodávkovaná inotropika během/po operaci
- ❑ Pooperační podání levosimendanu (kont. 0.025-0.2 ug/kg/min na 48 h)
- ❑ Primární outcome: 30denní mortalita 12.9% vs. 12.8% (Levo vs. placebo, P=0.97)
- ❑ Sekundární outcome: bez rozdílu - v délce UPV, ICU pobytu, hospitalizace
 - incidenci hypotenze a arytmií

Kardiochirurgie - LICORN trial

(Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction

Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass)

Cholley B et al. JAMA, 2017

- ❑ Multicentrická, placebo kontrolovaná RCT (335 pacientů), 13 nemocnic ve Francii
- ❑ Kardiochirurgický výkon na mimotělním oběhu - EF LK \leq 40%
- ❑ Předoperační podání levosimendanu (kont. 0,1 ug/kg/min po úvodu do CA na 24 h)
- ❑ Primární outcome: 3-složkový kompozitní endpoint 52% vs. 61% (Levo vs. placebo, P=0.15)
(inotropika ve 48 hod, mechanická podpora, RRT)
- ❑ Sekundární outcome: 28denní mortalita 7% vs. 5% (Levo vs. placebo, P=0.39)
3měsíční mortalita 8% vs. 10% (Levo vs. placebo, P=0.59)

Proč to nefunguje ???

- ❑ Neadekvátní dávkování, načasování podání
- ❑ Příliš neselektivní populace nemocných - CABG vs. chlopenní výkony
 - přítomnost příliš zdravých pacientů
- ❑ Typ postižení myokardu
(CABG – stunning/hibernace myokardu vs. pokročilá apoptóza/fibróza myokardu u chlop. výkonů)
- ❑ Neadekvátní metodologie studií (např. ukončení pro futilitu u CHEETAH trial)

Závěr

- ❑ Levosimendan funguje jako inotropikum
- ❑ Dle EBM neexistuje robustní důkaz o zlepšení zásadních parametrů klinického outcome ve srovnání s ostatními inotropiky
- ❑ Potenciál využití ve specifických situacích (CABG s nízkou EF LK, selhání PK, plicní hypertenze, Tako-Tsubo, otrava kardiofarmaky)
- ❑ V současné době defenzivní medicínské praxe je stále používán jako superiorní inotropikum poslední volby



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



Děkuji za pozornost