

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Wirkung der Calciumsensitizer und klinische
Effekte von Levosimendan

Toller WG

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2002; 9 (Supplementum E), 2-4*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Wirkung der Calciumsensitizer und klinische Effekte von Levosimendan

W. G. Toller

■ Zusammenfassung

Levosimendan ist eine positiv inotrop und vasodilatatorisch wirkende Substanz aus der Gruppe der sogenannten Calciumsensitizer, die für die Behandlung von Patienten mit akuter kardialer Dekompensation entwickelt wurde. Anders als gängige Katecholamine und Phosphodiesterasehemmstoffe erhöht Levosimendan die myokardiale Kontraktilität, ohne die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration zu erhöhen, was sich auch günstig auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch auswirkt und die fehlende proarrhythmische Wirkung erklärt. Der zugrundeliegende Wirkmechanismus von Levosimendan basiert auf einer Bindung an kardiales Troponin C während der Systole, was in weiterer Folge die Interaktion von Ca^{2+} mit Troponin C verstärkt und stabilisiert. Da die Substanz während der Diastole nicht an Troponin C gebunden bleibt, verursacht sie auch keine negativen Effekte auf die Relaxation des Herzens. Levosimendan verursacht zusätzlich zu dieser kalziumsensibilisierenden Wirkung auch eine Vasodilatation an Arterien und Venen, vermutlich durch Öffnung von adenosintriphosphatabhängigen Kalium (K_{ATP})-Kanälen. Da die Öffnung von myokardialen K_{ATP} -Kanälen auch mit kardioprotektiven Effekten während Ischämie in Verbindung gebracht wurde, ergibt sich ein interessantes Wirkprofil von Levosimendan durch gleichzeitig vorliegende positiv inotrope und kardioprotektive Wirkungen.

Während sich die kalziumsensibilisierende Wirkung in einem erhöhten Schlagvolumen zeigt, bewirkt die vasodilatatorische Komponente Abfälle von systemischen und pulmonal-vaskulären Widerständen und eine Steigerung der myokardialen Durchblutung. Klinische Studien mit Levosimendan an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zeigen erstmals keine Erhöhung der Mortalität bei Verabreichung einer positiv inotropen Substanz.

■ Einleitung

Trotz der Entwicklung mehrerer neuer positiv inotroper Substanzen während der letzten Jahre konnte bei der klinischen Anwendung dieser Substanzen zur Behandlung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz kein wirklicher Fortschritt erzielt werden. Obwohl die Mehrzahl dieser Medikamente, z. B. β -Mimetika oder Phosphodiesterase (PDE)-Hemmer, über starke positiv inotrope Eigenschaften verfügt und regelmäßig zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik von Patienten mit Herzinsuffizienz führt, ist ihre Anwendung über einen längeren Zeitraum mit einem gesteigerten Risiko der Induktion maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien sowie des plötzlichen Herztodes verbunden [1–3]. Der zugrundeliegende Mechanismus dieser negativen Wirkungen ist unklar, wurde aber immer wieder mit der durch diese Substanzen verursachten intrazellulären Ca^{2+} -Erhöhung und der damit verbundenen ausgeprägten Erhöhung des

myokardialen Sauerstoffverbrauches in Verbindung gebracht. Dementsprechend wurde bereits vor mehr als einer Dekade begonnen, positiv inotrop wirkende Pharmaka zu entwickeln, die über einen Wirkmechanismus unabhängig von der oben beschriebenen nachteiligen intrazellulären Ca^{2+} -Erhöhung verfügen. Die Substanzgruppe der Calciumsensitizer, zu der Levosimendan gehört, ist nicht zuletzt aufgrund der ausgesprochen positiv abgelaufenen klinischen Studien [4–7], derzeit am Vielversprechendsten [8].

■ Wirkmechanismus

Steigerung der myokardialen Kontraktilität

Anders als Katecholamine oder PDE-Hemmer beeinflussen Calciumsensitizer direkt die kardialen Myofilamente. Levosimendan steigert die myokardiale Kontraktilität durch selektive Bindung an das N-terminale Ende von kardialem Troponin C [9, 10], wodurch die Stabilität des Troponin C- Ca^{2+} -Komplexes erhöht wird [11]. Eine direkte Beeinflussung der Aktin-Myosin-Interaktion, eine Veränderung des Ca^{2+} -Einstromes durch die Zellmembran oder eine Beeinflussung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) findet im Unterschied zu gängigen positiv inotropen Substanzen, wie z. B. Katecholaminen oder PDE-Hemmern, in klinischen Dosierungen nicht statt. Im Unterschied zu anderen Calciumsensitizern stabilisiert Levosimendan den Troponin C- Ca^{2+} -Komplex abhängig von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration [12], d. h., die Stabilität nimmt während der Systole zu und während der Diastole wieder ab. Dieser spezifische Mechanismus scheint die Ursache für die Erhöhung der myokardialen Kontraktilität bei gleichzeitiger Verbesserung der diastolischen Ventrikelfunktion zu sein, die in *In-vivo*-Experimenten beobachtet wurde [13].

Vasodilatation und antiischämische Wirkung

Zusätzlich zur kalziumsensibilisierenden Wirkung auf die Myofilamente öffnet Levosimendan adenosintriphosphatabhängige K_{ATP} -Kanäle in der Zellmembran und den Mitochondrien von Herz- und Gefäßmuskelzellen [14–17]. Während die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen in Gefäßmuskelzellen zur klinisch zu beobachtenden Vasodilatation beiträgt und auch die Koronardurchblutung [18] steigert, wurde dieser Mechanismus an Herzmuskelzellen wiederholt mit der Vermittlung kardioprotektiver Effekte in Verbindung gebracht. Entsprechend konnte zuletzt tierexperimentell gezeigt werden, daß Levosimendan bei einer Dosis, die eine positive Inotropie erzeugt, die Größe eines Myokardinfarktes signifikant reduzierte [19]. Als Beweis für die Wichtigkeit dieses Mechanismus bei der levosimendanvermittelten Kardioprotektion konnte diese „antiischämische“ Wirkung durch Vorbehandlung mit einem K_{ATP} -Kanalantagonisten (Glibenclamid) ohne Beeinflussung der hämodynamischen Effekte von Levosimendan

aufgehoben werden. Ähnliche positive Effekte konnten auch durch eine beschleunigte Erholung einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität nach kurzdauernden Ischämien („Stunning“) durch Vorbehandlung mit Levosimendan gezeigt werden [20]. Entsprechend könnten auch die positiven Ergebnisse der RUSSLAN-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt [5] mit dem oben beschriebenen Mechanismus in Zusammenhang stehen.

■ Pharmakologie

Levosimendan {(R)-([4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]-hydrazono)-propandinitril} (Abb. 1) ist ein Pyridazinon-Dinitril-Derivat mit einem Molekularge-

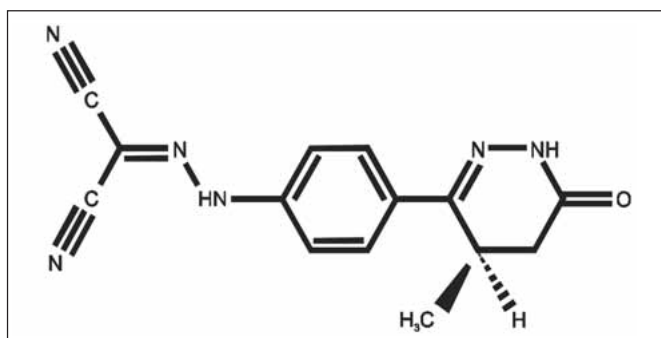


Abbildung 1: Chemische Struktur von Levosimendan

Tabelle 1: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Levosimendan (%)

	Freiwillige (n = 180)	Patienten mit Herzinsuffizienz (n = 344)
Zentralnervensystem		
Schwindel	7	2
Kopfschmerz	35	4
Autonomes Nervensystem		
Verstärktes Schwitzen	–	1
Vasovagale Synkopen	1	–
Gastrointestinales System		
Erbrechen	2	1
Übelkeit	4	2
Kardiovaskuläres System		
Hypotension	3	2
Herzfrequenz und Rhythmus		
Palpitation	6	–
Sinustachykardie	–	1
Gefäßsystem (extrakardial)		
Vasodilatation	3	–
Kühle Haut	1	–
Respiratorisches System		
Dyspnoe	–	2
Verschiedene		
Muskelschmerzen	2	1
Müdigkeit	4	1
Unwohlsein	2	–
Hautreizung an Injektionsstelle	12	2

Nebenwirkungen > 1 % sind dargestellt. Angepaßt aus [23].

wicht von 280,3 und in Wasser löslich. Die Substanz ist eine schwache organische Säure mit einem pK_a -Wert von 6,3.

Levosimendan besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit und ausgeprägte Bindung an Plasmaproteine. Die β - und die terminale Eliminationshalbwertszeit betragen zirka 1 bzw. 5 Stunden, wobei die Substanz vor allem über den Harn bzw. die Gallenflüssigkeit ausgeschieden wird. Die aktive Substanz hat ein Verteilungsvolumen von ca. 20 Litern und wird mit einer Clearance von 359 ± 69 ml/min aus dem Plasma entfernt.

Während die β -Eliminationshalbwertszeit von Levosimendan mit ca. 1 Stunde relativ kurz ist, konnte gezeigt werden, daß im Rahmen der hepatischen Verstoffwechselung ein Metabolit (OR-1896) mit einer beträchtlich längeren Eliminationshalbwertszeit von ca. 70–80 Stunden entsteht. OR-1896 besitzt ähnliche hämodynamische Wirkungen wie die Muttersubstanz [21] und ist aufgrund einer theoretischen Kumulation bei längerer Infusion die Ursache der derzeit empfohlenen Beschränkung der Infusionsdauer auf 24 Stunden. Eine kürzlich publizierte Studie, bei der Levosimendan kontinuierlich über 7 Tage bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz verabreicht wurde, zeigte jedoch, daß auch eine Infusion über diesen Zeitraum von den Patienten gut toleriert wurde [22].

■ Klinische Effekte von Levosimendan

Die Verabreichung von Levosimendan bewirkt dosisabhängige positive hämodynamische Effekte [6]. Während das Herzzeitvolumen v. a. durch eine Erhöhung des Schlagvolumens regelmäßig ansteigt, ist die herzfrequenzsteigernde Wirkung abhängig vom Grad der kardialen Insuffizienz vor Verabreichung. Je stärker ausgeprägt die kardiale Insuffizienz ist, desto geringere Anstiege der Herzfrequenz sind bei gleicher Dosis zu erwarten [23]. Verbunden mit der Steigerung des Herzzeitvolumens können auch Abfälle des systemischen und pulmonalvaskulären Widerstandes mit einer nachfolgenden Hypotension sein. Diese Hypotension ist zumeist mild ausgeprägt und entsteht dosisabhängig [5], vor allem bei der Verabreichung eines Bolus zu Beginn der Levosimendan-Behandlung. Trotz der ausgeprägteren pulmonalvaskulären Vasodilatation [24] kommt es während der Verabreichung von Levosimendan zu keiner negativen Beeinflussung der arteriellen Oxygenierung. Ebenso wurde keine gehäufte Inzidenz von Arrhythmien im Rahmen extrakorporaler Zirkulation [25] oder nach Myokardinfarkt [5] gefunden. Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Levosimendan sind im allgemeinen selten, im Vordergrund stehen Zeichen von Vasodilatation wie Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit und geringe Hypotension (Tab. 1).

Literatur

1. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527–60.
2. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. Eur Heart J 2002; 4: 515–29.
3. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med 1991; 325: 1468–75.
4. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, 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.

5. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1422–32.
6. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102: 2222–7.
7. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903–12.
8. Cleland JGF, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 257–65.
9. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859–66.
10. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundstrom K, Kalkkinen N, et al. Binding of a new Ca^{2+} sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem* 1994; 269: 28584–90.
11. Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers FM, Papp JG, Kranias EG, et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca^{2+} sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; 77: 107–13.
12. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Linden IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794–801.
13. Pagel PS, McGough MF, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Jamali IN, et al. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 563–73.
14. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K^+ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 375–83.
15. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca^{2+} sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K^+ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249–59.
16. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 367–74.
17. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Levosimendan is a mitochondrial K_{ATP} channel opener. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 311–4.
18. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 741–9.
19. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K_{ATP} channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5–11.
20. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997; 85: 23–9.
21. Takahashi R, Talukder MA, Endoh M. Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000; 400: 103–12.
22. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen 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; 42: 43–51.
23. Pagel PS, Haikala H, Pentikainen PJ, Toivonen ML, Nieminen MS, Lehtonen L, et al. Pharmacology of levosimendan: A new myofilament calcium sensitizer. *Cardiovasc Drug Rev* 1996; 14: 286–316.
24. De-Witt B-J, Ibrahim I-N, Bayer E, Fields A-M, Richards T-A, Banister R-E, et al. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg* 2002; 94: 1427–33.
25. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 219–28.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Toller
 Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
 LKH-Univ.-Klinikum Graz
 A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29
 E-Mail: wolfgang.toller@uni-graz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)