

Édes István

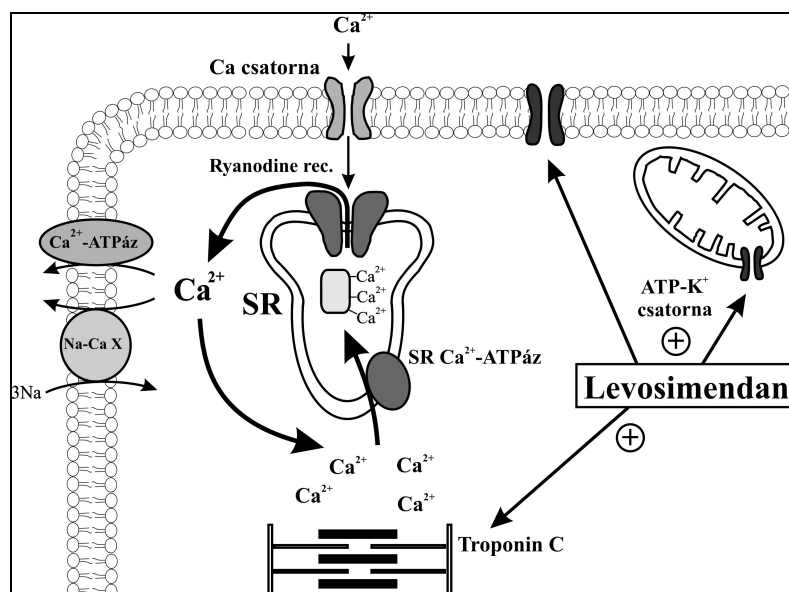
A szívizom összehúzódó erejének (inotropia) gyógyszeres befolyásolása Ca^{2+} -érzékenyítéssel: elméleti és klinikai tapasztalatok

Bevezetés

A szívizom összehúzódó képességét (kontraktilis funkcióját) a szívizomsejtek intracelluláris szabad kalciumion (Ca^{2+}) koncentrációjának változásai és az izomfehérjék (myofibrilláris rendszer) Ca^{2+} iránt mutatott érzékenysége együttesen határozzák meg (1). A hagyományosan alkalmazott, a szívizom összehúzódó képességét stimuláló (pozitív inotrop hatású) vegyületek (digoxin, adrenalin, dobutamin stb.) a Ca^{2+} -koncentráció növelésén keresztül fejtik ki hatásukat. Ezek az izomerő támogatása mellett minden körülmények között fokozzák a szívizom (myocardium) energiaigényét, és ritmuszavarokra való érzékenységét is. Klinikai szempontból ezért kívánatos lenne, hogy a szívizom összehúzódó képességének (kontraktilitásának) növelése a szív Ca^{2+} -homeosztázisának megváltozása nélkül valósuljon meg. Azt kellene tehát elérni, hogy a szívizomból adott Ca^{2+} -koncentráció mellett minél nagyobb erőt tudjunk kinyerni, tehát fokozzuk a szívizom összehúzódásra alkalmas ún. kontraktilis fehérjéinek a Ca^{2+} -ra adott válaszát, és így növeljük az izomműködés hatékonyságát. Ezeknek a gyógyításban is használatos terápiás elveknek a közös jelölésére alkották a Ca^{2+} -érzékenyítés fogalmát (2). Az elmúlt évtizedekben folytatott gyógyszerfejlesztések számos olyan vegyületet eredményeztek, melyek a kontraktilis fehérjerendszer különböző pontjaira hatva Ca^{2+} -érzékenyítő hatást fejtenek ki. Ezen vegyületek közül azonban jelenleg csak a levosimendan tűnik klinikailag is alkalmazhatónak (3, 4). A levosimendan kifejlesztését követően, napjainkban már helyre tudjuk állítani a szívizom kórosan csökkent Ca^{2+} -érzékenységét, sőt esetenként a fiziológiás szinteket is meghaladó Ca^{2+} -érzékenység elérése is lehetségessé vált. Az egyre biztatóbb klinikai eredmények birtokában az alapkutatási jellegű vizsgálatok a levosimendan hatásmechanizmusának finomabb részleteire, a gyógyszeres interakciókra és a különböző kórállapotokban történő alkalmazás lehetőségeire koncentrálnak annak érdekében, hogy a Ca^{2+} -érzékenyítő kezelés optimális feltételeit kialakíthassuk.

A levosimendan ((-)) [4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil) fenil]hidrazono} propanedinitril) olyan többszörös kardiovaszkuláris támadásponttal rendelkező szer, melyet intenzív terápiás körülmények között, elsősorban a krónikus szívelégtelenség talaján kialakuló akut tünetek kezelésére alkalmaznak.

A vegyület javítja a szívizom összehúzódó képességét, valószínűleg a szív kontraktilis fehérjéinek Ca^{2+} -érzékenyítése révén. Ez a hatás a koszorúsér elzáródásokat követő iszkémiás, ún. „kábult” szívizmon is érvényesül. A vegyület hatásmechanizmusának hátterében feltételezik (lásd ábra), hogy a levosimendan kötődése a myocardiális receptorához (troponin C) mintegy stabilizálja a troponin C Ca^{2+} által indukált konformációját, ami növeli a vékony és vastag kontraktilis filamentumok közötti interakciók hatékonyságát (5).



A szívizom Ca^{2+} anyagcseréje és a levosimendan hatásmechanizmusa. A levosimendan kettős hatásmechanizmusa: 1. a pozitív inotrop hatásért (kontrakciók növeléséért) a troponin C receptorhoz való kötődés és a Ca^{2+} érzékenyítés a felelős; 2. a vasodilatációt (értágulat) az ATP-függő K^+ csatorna aktiválása okozza. Rövidítések: SR=sarcoplasmaticus reticulum; Na-CaX= Na^+ , Ca^{2+} ioncserélő; Ryanodine rec=ryanodine receptor

Mіндеzen hatások mellett a levosimendan erélyes értágító hatással is rendelkezik, melynek anti-iszkémiás hatást tulajdonítanak. Feltételezhető, hogy az értágító hatás az ér-simaizom K_{ATP} -csatornáinak megnyílása útján jön létre (6, 7). A levosimendan emberi szervezetben történő lebontása (metabolizálása) során egy hosszú féléletidejű aktív metabolit, az OR-1896 ((-)-N-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]acetamid) keletkezik, ami hasonló mechanizmusok útján szintén pozitív inotrop és értágító hatású. A levosimendan a szív elő- és utóterhelését egyaránt csökkenti, továbbá fokozza a szívizom oxigén-ellátottságát is. Más hasonló szerekekkel (inodilatátorokkal) ellentétben a levosimendan a szívizom összehúzódó képességének fokozását az oxigénigény növelése nélkül éri el, inkább csökkenti a szívritmuszavarok kialakulásának valószínűségét.

A szívizom összehúzódó képességének (pozitív inotropia) és Ca^{2+} -érzékenységének alakulása élettani és kóros körülmények között

A különböző β -adrenerg receptort stimuláló vegyületek, ún. agonisták (noradrenalin, adrenalin, izoproterenol stb.) kötődése a szívizom β -adrenerg receptoraihoz fokozza az adenilcikláz enzim aktivitását és növeli az intracelluláris ciklikus AMP (cAMP) szintjét. Az intracelluláris cAMP koncentráció emelkedése miatt aktiválódik a cAMP-függő proteinkináz (PK-A) enzim. Az aktivált PK-A különböző, sejten belüli fehérje-foszforilációs folyamatokat indít el, melyeknek lényeges szerepet tulajdonítanak a szívizom szabályozásában (az összehúzódás [inotropia] és ellazulás [lusitropia] sebességének és a szívfrekvenciának [chronotropia] szabályozása) (8, 9). Mindezek háttérében az összehúzódás (systole) alatt kialakuló tranziens intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció változások jellegzetes módosulásai figyelhetők meg. A β -adrenerg ingerlés hatására kialakuló pozitív inotropia elsősorban a szívizomsejtek belső Ca^{2+} raktáraiból történő fokozott Ca^{2+} felszabadulás következménye, mely végeredményben a systole alatti csúcs Ca^{2+} -koncentrációt emeli. A gyorsult ellazulást [relaxációt] azonban a Ca^{2+} -tranziens leszálló szárának meredekebbé válásán kívül az is támogatja, hogy a β -adrenerg ingerlés a kontraktilis rendszer Ca^{2+} iránt mutatott érzékenységét csökkenti. A Ca^{2+} -érzékenység csökkenéséért egy szívizom fehérje, a troponin I (Tn-I) PK-A mediált foszforilációja a felelős (10). Fontos hangsúlyozni, hogy a PK-A aktivitását fenntartó intracelluláris cAMP szint számos inotrop szer hatására változhat. A cAMP elbontását élettani körülmények között a foszfodieszteráz nevű enzimek (PDE) végzik, melyek gátlása több egyéb gyógyszer elsődleges vagy másodlagos hatásának a lényege. A PDE-gátlók a cAMP bontás visszaszorítása miatt a β -adrenerg ingerléshez hasonló, ún. szimpatomimetikus hatással rendelkeznek.

A myofibrilláris fehérjék szívelégtelenség kapcsán kialakuló változásai régóta intenzív kutatás tárgyát képezik. Ismert, hogy előrehaladott szívelégtelenségben a kontraktilis apparátus egyik fehérjéjének a miozin ATPáz-nak az aktivitása csökken (11). Kisállatokban (patkány) és a humán pitvarban csökken a gyors V1 ($\alpha\alpha$) miozin izoenzim típus és növekszik, az úgynevezett lassú V3 ($\beta\beta$) miozin izoenzim típus mennyisége. Következésképpen a kontraktilis filamentumok működése ugyan gazdaságosabbá válik, ennek azonban az az ára, hogy csökken az összehúzódás maximális sebessége. A kisemlősöknél leírt miozin izoenzim váltás („switch”) emberi kamrában valószínűleg nem következik be, vagy csak kisebb mértékben kap szerepet. A szívizom energetikailag gazdaságosabb „üzemmódra” való beállása azonban a humán szívre is jellemző. Valószínűsítik, hogy ezért a „gazdaságosabb üzemmódra” történő átállásért a fetalis troponin T (Tn-T) fehérje izoformák megjelenése és a miozin könnyű lánc mennyiségének változásai lehetnek a felelősek. A túlterhelés okozta szívelégte-

lenségben a Tn-I alapszintű (bazális) foszforilációjának csökkenéséről is rendelkezünk adatokkal (12–13). Ez, a korábbiakkal összhangban, növeli a szívizom Ca^{2+} iránt mutatott érzékenységet. A krónikus túlterhelés okozta szívelégtelenség kapcsán több patológiás eltérést írtak le a β -adrenerg rendszer (β -adrenerg receptor, G-proteinek, adenilcikláz enzim) működésében is (11). Ezeknek az eltéréseknek a lényege, hogy csökken a β -adrenerg rendszer aktiválhatósága, illetve ezzel együtt csökken a stimulálás során keletkező cAMP mennyisége is. Ez a kóros szignálátvezetés elsősorban magának a β_1 -adrenerg-receptorszámnak a csökkenésével magyarázható, amit a magas szérum katekolamin (adrenalin, nor-adrenalin) szint miatt bekövetkező deszenzibilizálódás (receptorszám csökkenés) válthat ki. Mind-ezen változások miatt szívelégtelenségben az adrenalin, dobutamin kezelés ellenére nem (vagy csak mérsékelten) javul a pumpafunkció, elsősorban a receptorszám csökkenése miatt. Ugyanakkor a folyamatos erőteljes stimulálás (dobutamin, dopamin kezelés) kimeríti a szívizom tartalékait és számos egyéb káros hatása is van (ritmuszavarok, hirtelen szívhalál). Ezért a szívelégtelenség kezelése során folyamatosan elterjedt és egyeduralkodóvá vált a β -receptor gátló kezelés, melynek kedvező hatása (túlélés) több nagy klinikai tanulmányban egyértelműen bizonyítást nyert. Ezért manapság a krónikus szívelégtelenség kezelésében a β -receptor blokkolók alkalmazása standard és kötelező kezelési eljárásnak tekinthető.

A myofilamentumok Ca^{2+} -ra adott csökkent válaszadó készségével oxigénhiányos (ischaemiás)/reperfúziós folyamatok során is számolhatunk. Korábbi vizsgálatokból ma már ismert, hogy az ischaemia kialakulása után a folytonos oxigénhiány ellenére, az izomösszehúzódás energiaforrásaként szolgáló ATP kezdetben csak kismértékű koncentráció csökkenést mutat. Ennek az az oka, hogy az intracelluláris kreatin-foszfát készlet az ADP-ből történő ATP re-szintézist akár 5–10 percig is biztosíthatja. Az ischaemia kialakulását követő – gyakorlatilag azonnal bekövetkező – pumpafunkció-romlásnak az ATP-hiány ezért nem lehet a magyarázata. Az ischaemia beálltát követő hirtelen kontraktilis erő csökkenés azért következik be, mert a myofibrilláris rendszer Ca^{2+} -ra adott válaszadó-készsége a megváltozott metabolikus viszonyok miatt jelentősen csökken. A Ca^{2+} -érzékenységet csökkentő mechanizmusokként az intracelluláris anorganikus foszfát (P_i) felszaporodása és a pH savas irányba történő eltolódása merültek fel. Az utóbbi években többszörösen igazolást nyert, hogy a pH csökkenése és a P_i növekedése (együtt és külön-külön) jelentősen csökkentik a myofilamentumok által generált Ca^{2+} -aktívált erőt és a Ca^{2+} -érzékenységet, így szerepük a szívizom ischaemiás funkciózavarokban igazoltnak tekinthető (14–16). A myocardium hosszú távú életképességének megőrzéséhez elengedhetetlen az ischaemiát követő reperfúzió. A gyors reperfúzió következtében kialakuló sejtszintű események azonban kártékony szabadgyökök felszabadulását és átmeneti Ca^{2+} -túltelítettséget eredményeznek, melyek a fokozott arrhythmia hajlam mellett (17–19) a kontraktilis rendszer Ca^{2+} -érzékenységet szintén csökkentik (kábulat szívizom – myocardialis „stunning”) (20–21).

Preklinikai jellegű vizsgálatok levosimendannal

A korábbiak alapján az ischaemiás myocardiumban felszaporodó P_i és acidózis egyaránt csökkentik a Ca^{2+} -érzékenységet. A β -adrenerg stimulációra aktiválódó PK-A erőlyesen foszforilálja a Tn-I-t, ami ugyancsak a Ca^{2+} -érzékenység csökkenéséhez vezet. Mindezek tükrében a myofibrilláris erő aktuális Ca^{2+} -érzékenysége számos, különböző előjelű és többszörös interakciókkal rendelkező hatások eredőjeként alakul ki. Kísérletes munkánk során ebben a kérdéskörben igyekeztünk ismereteinket bővíteni.

Vizsgálataink tervezésénél alapvető kutatási célként jelöltük meg a levosimendan myocardialis hatásait magyarázó molekuláris tényezők azonosítását. Méréseink további részében arra igyekeztünk választ találni, hogy a Ca^{2+} -érzékenyítő levosimendan és annak aktív metabolitja az OR-1896 milyen hatásokkal rendelkeznek olyan modellkörülmenyek között, melyek önmagukban is módosítják a myofibrilláris rendszer Ca^{2+} -érzékenységét.

A levosimendan Ca^{2+} -érzékenyítő hatását különböző kísérletes körülmények között tanulmányoztuk. A szervezeten belüli viszonyokat legjobban utánzó kísérletes elrendezésként altatott kis állatokat (tengerimalacokat) használtunk. A szív működés globális paramétereit és az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció változásait a szervezeten belülről izolált és mesterségesen életben tartott ún. Langendorff-preparátumokon tanulmányoztuk. A myofibrilláris erőgenerálás közvetlen mérése érdekében több sejtől álló, de membránrendszereiktől megfosztott (ún. hámozott) szívizomsejt preparátumokat alkalmaztunk. Utóbbiak az intracelluláris tér Ca^{2+} -koncentrációjának és metabolit-összetételének széles határok között történő változtatását is lehetővé tették. Élettani jellegű méréseinket a kontraktilis fehérjerendszer expressziós és foszforilációs változásainak értékelése érdekében biokémiai és izotóptechnikai jellegű mérésekkel egészítettük ki. A különböző szívizom preparátumokat tengerimalacokból és műtéttechnikai okok miatt eltávolított humán kamrai anyagokból nyertük.

A levosimendan myocardialis hatásainak mechanizmusa

Tengerimalacok myofibrilláris preparátumain a levosimendan dózisfüggő módon növelte a Ca^{2+} által létrehozott izomfeszülést (a kalcium – erő összefüggést kis mértékben balra tolta), viszont a Ca^{2+} által kiváltott maximális választ a levosimendan nem befolyásolta. Langendorff szerint perfundált szívekben a levosimendan alacsony koncentráció-tartományban a kamrai relaxáció gyorsítása nélkül fokozta a bal kamrai kontraktilitást. Magasabb koncentrációk alkalmazásakor azonban nőtt az intracelluláris cAMP koncentráció, a következményes kontraktilis fehérje foszforiláció és a szívizom-preparátumon β -mimetikus hatáshoz hasonló jelenségek kerültek előtérbe. Kísérletes adataink arra utalnak,

hogy a levosimendan tisztán Ca^{2+} -érzékenyítő hatású dózistartománya korlátozott. A magasabb koncentrációtartományban jelentkező β -mimetikus jelleg valószínűleg a levosimendan PDE-gátló hatásának a következménye (22).

A levosimendan pozitív inotrop potenciálját össze kívántuk hasonlítani az aktív metabolit (OR-1896) és két olyan ismert PDE-gátló (EMD 53998 és pimobendan) inotrop potenciáljával, melyek különböző preparátumokon Ca^{2+} -érzékenyítő tulajdonságokat is mutattak. Annak érdekében, hogy a levosimendan, OR-1896, EMD 53998 és a pimobendan pozitív inotrop hatásai mögött húzódo Ca^{2+} -érzékenyítő és PDE-gátló funkciókat egymással összehasonlítsuk különböző metodikai elemeket ötvöző integratív megközelítést alkalmaztunk. A myocardiális pozitív inotropiát, az intracelluláris Ca^{2+} -koncentrációt, a kontraktilis funkció szempontjából kulcsfontosságú fehérjék foszforilációs szintjét és a PDE-gátlás mértékét a különböző szerek növekvő koncentrációinak alkalmazása mellett egyaránt meghatároztuk. Mérési eredményeink szerint a levosimendan és annak aktív metabolitja (OR-1896) rendelkeznek olyan koncentrációtartományban, ahol a kontraktilis funkció fokozódása a PDE-gátlástól függetlennek bizonyult. Az EMD 53998 és a pimobendan esetében azonban a pozitív inotrop válasz kifejlődése mellett mindig jelentkezett az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció emelkedése is, ami Ca^{2+} -érzékenyítéssel nem, PDE-gátlással viszont magyarázható (23).

A levosimendan és az aktív metabolit, OR-1896 hatásmechanizmusainak pontosabb feltérképezése érdekében a vegyületek Ca^{2+} -érzékenyítő (membrán permeabilizált szívizomsejteken), PDE-gátló (tisztított PDE III és PDE IV izoformákat tartalmazó enzimpreparátumokon) és pozitív inotrop (Langendorff szerint perfundált tengerimalac szíveken) koncentrációtartományait is összehasonlítottuk. Kísérleti eredményeink arra utaltak, hogy a levosimendan (és kisebb mértékben az OR-1896) Ca^{2+} -érzékenyítő, PDE III-gátló és pozitív inotrop hatást kiváltó koncentrációtartományai egymást átfedik. A PDE IV izoformát azonban sem a levosimendan, sem az OR-1896 nem gátolta a terápiás koncentrációtartományban. Eredményeink alapján a levosimendan és OR-1896 pozitív inotrop hatásai Ca^{2+} -érzékenyítő mechanizmussal és igen szelektív PDE III-gátló képességükkel hozhatók összefüggésbe (24).

Ca^{2+} -érzékenyítők hatása a kontraktilis rendszer különböző kórállapotaiban és izolált humán szívizomsejtekre

A myocardium postischaemiás funkciózavara során kialakuló reverzibilis kontraktilis diszfunkció (myocardiális kábulat vagy stunning) Ca^{2+} -érzékenyítő levosimendannal történő befolyásolását Langendorff szerint perfundált tengerimalac szíveken tanulmányoztuk. A myocardiális stunning állapotát nyolc percig tartó globális ischaemiával majd húsz percig tartó reperfüzióval hoztuk létre. A

postschaemiás myocardiumpreparátumok levosimendannal kiváltott kontraktilitás-fokozódása a kontrollhoz viszonyítva azonos relatív értékeket ért el. Továbbá, a levosimendan kiváltott pozitív inotrop és lusitrop hatás dóziszfüggésében sem volt eltérés a kontroll és a postschaemiás állapotok között. Eredményeink szerint a postschaemiás myocardium levosimendan-érzékenysége megtartott (25).

A Ca^{2+} -érzékenyítőkkel szerzett preklinikai eredmények döntő többsége állatkísérletekből származik. Az eredmények humán myocardiumra történő extrapolációját ezért a species-különbségekből fakadó eltérések egyértelműen nehezítik. A humán myocardium a krónikus szívelégtelenség kialakulása során molekuláris átépülésen („remodelling”) megy keresztül. A remodelling folyamata a myofibrilláris elemeket is érinti, ezért a myofibrilláris támadásponttal rendelkező Ca^{2+} -érzékenyítők kontraktilis hatásainak tanulmányozásakor kifejezetten indokolt humán myocardium mintákat is használni. A myofibrilláris struktúra által generált erőt implantációra nem került donor szívekből előállított, valamint NYHA IV stádiumú szívelégtelenség miatt explantált szívekből nyert szívizomsejteken mértük. A donor szívekből nyert szívizomsejteken és a szívelégtelenségből nyert szívizomsejteken kontroll (drog-mentes) körülmények között meghatározott maximális Ca^{2+} -aktivált erő egymástól szignifikánsan nem különbözött. A szubmaximális Ca^{2+} -koncentrációknál mért erőértékek azonban arra utaltak, hogy szívelégtelenségben a donor szívekhez képest szignifikánsan fokozódott a myofibrilláris rendszer Ca^{2+} -érzékenysége. A humán szívizomsejtek Ca^{2+} -érzékenyítőkre adott válaszait az OR-1896 és az EMD 53998 segítségével vizsgáltuk. EMD 53998 hatására mind a donor, mind a szívelégtelenség eredetű szívizomsejteken jelentős mértékben fokozódott a szívizomsejtek Ca^{2+} -érzékenysége. A donor eredetű szívizomsejteken tapasztalt Ca^{2+} -érzékenyítés azonban meghaladta a szívelégtelenségben tapasztalt kontraktilis erőfokozódást. EMD 53998 mellett viszont a szívizomsejtek gyakorlatilag Ca^{2+} -mentes körülmények között sem tudtak teljes mértékben elernyedni. Ez a hatás magyarázhatja a vegyület korábban *in vivo* körülmények között tapasztalt káros hatását a myocardium diastolés funkciójára, és indokolhatja azt is, hogy az EMD 53998 humán alkalmazására miért nem kerülhetett sor. Az OR-1896 által keltett Ca^{2+} -érzékenyítés relatív mértéke mind donor szívizomsejteken, mind szívelégtelenségből származó szívizomsejteken összevethető volt azzal, amit állatkísérletes körülmények között korábban tapasztaltunk (24). A szívelégtelenségben drogmentes körülmények között tapasztalt fokozott Ca^{2+} -érzékenység tehát egyik vegyület Ca^{2+} -érzékenyítő hatását sem függesztette fel. Eredményeink ezért alátámasztják azt a feltételezést, hogy a levosimendan aktív metabolitjaként ismert OR-1896 hozzájárul az egyszeri levosimendan alkalmazást követő, több napig tartó kedvező hemodinamikai változásokhoz.

A Ca^{2+} -érzékenyítő levosimendan és a myocardium β -adrenerg jelátviteli rendszere közötti interakciók

A Ca^{2+} -érzékenyítő levosimendan izolált és β -adrenerg stimulációval kombinált kontraktilis hatásait tengerimalacokból származó szívpreparátumokon tanulmányoztuk. Narkotizált állatokon végzett echocardiographia során a levosimendan maximális dózisa a bal kamrai hátsó izomfal mozgási sebességét systolék alatt és a diastolék alatt egyaránt fokozta. A Langendorff szerint perfundált szíveken telítő koncentrációban alkalmazott levosimendan a $+\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ és a $-\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ értékeit szintén növelte. Továbbá, a levosimendan Ca^{2+} -érzékenyítő képességét permeabilizált cardiomyocytákon szubmaximális Ca^{2+} -koncentráción mért izometriás erő fokozódása jellemezte. A β -mimetikus izoproterenollal végzett stimulációt követően azonban, mely fokozta a troponin I foszforilációját, levosimendan jelenlétében nem alakult ki a kontraktilitás fokozódása. A levosimendan izolált myocytákon sem növelte az izometriás erőt, ha annak alkalmazása előtt a szív-izomsejteket a PK-A katalitikus alegysége jelenlétében inkubáltuk. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a levosimendan vékony filamentumon keresztül megvalósuló Ca^{2+} -érzékenyítő hatását a kontraktilis filamentumok foszforilációja modúlálja. Ez az interakció befolyásolhatja a szer terápiás hatásait is (26, 27).

A levosimendannal végzett klinikai vizsgálat során szerzett tapasztalatok

Ritkán adódik egy kutatási project kapcsán, hogy a preklinikai kísérleti megfigyeléseket (állatkísérleteket) követően ugyanannak a személynek lehetősége legyen az újonnan kifejlesztett gyógyszer klinikai kipróbálásában is részt venni. Szerencsésen alakultak a körülmények, mivel a preklinikai kísérleteink mellett elindultak a levosimendannal kapcsolatos III-as fázis vizsgálatok is. A vizsgálatok kapcsán szívelégtelenség különböző formáiban (krónikus szívelégtelenség akut exacerbációja, szívműtéteket követő globális stunning, előrehaladott szívelégtelenség [szívtranszplantációs várólista]) hasonlították össze a levosimendan klinikai hatékonyságát a forgalomban lévő vezető pozitív inotrop szerrel (dobutamin). Ez a tanulmány a LIDO study volt, amelybe összesen 203 beteget választottak be. Klinikánk is részt vett a tanulmányban és összesen 10 beteget randomizáltunk. A LIDO tanulmány adatai alapján a levosimendan kiváló hemodinamikai hatékonyságú, jól tolerálható szernek bizonyult és szignifikánsan csökkentette a 30 napos és fél éves teljes mortalitást. A LIDO tanulmányba beválogatott betegeink adatait külön elemezve azt az érdekes eseti megfigyelést tettük, hogy a krónikus β -blokkoló kezelés szignifikánsan javította a levosimendan hatékonyságát (perctérfogat, pulmonális kapillaris nyomás csökkenése). Mi-

vel a krónikus β -blokkoló kezelés hatására egyértelműen csökken a bazális cAMP szint és a Tn-I bazális foszforilációja, feltételeztük, hogy a levosimendan hemodinamikai hatékonyságának növekedése a bazális foszforiláció ezen változásával függhet össze. Ezek a klinikai megfigyelések teoretikusan jól magyarázhatóak preklinikai állatkísérleteink adataival. A LIDO tanulmányban az egész beteganyagra kiterjesztve részletesen megvizsgálták a β -blokkoló kezelés és a levosimendan hatékonyságának összefüggését és megerősítették egyedi megfigyelésünket (3, 28).

Irodalom

1. Bers DM. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001.
2. Endoh M. Mechanism of action of Ca^{2+} sensitizers – update 2001. *Cardiovasc Drug Ther* 2001; 15: 397–404.
3. FOLLATH F, CLELAND JG, JUST H, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. 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.
4. MOISEYEV VS, PODER P, ANDREJEVS N, et al. RUSSLAN Study Investigators. 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: 1422–1432.
5. HAIKALA H, KAIVOLA J, NISSINEN E, et al. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859–1866.
6. VIRAG L, HALA O, MARTON A, et al. Cardiac electrophysiological effects of levosimendan, a new calcium sensitizer. *Gen. Pharmacol.* 1996; 27: 551–556.
7. YOKOSHIKI H, KATSUBE Y, SUNAGAWA M, et al. Levosimendan, a novel Ca^{2+} sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K^+ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249–259.
8. HASENFUSS G, MULIERI LA, LEAVITT BJ, et al. Influence of isoproterenol on contractile protein function, excitation-contraction coupling, and energy turnover of isolated nonfailing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 11: 1461–1469.
9. SUGDEN, P.H., BOGOYEVITCH, M.A. Intracellular signalling through protein kinases in the heart. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 478–492.
10. ZHANG R, ZHAO J, POTTER JD. Phosphorylation of both serine residues in cardiac troponin I is required to decrease the Ca^{2+} affinity of cardiac troponin C. *J Biol Chem* 1995; 270: 30773–30780.
11. OPIE LH. *Heart Physiology, From cell to circulation*. 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
12. VAN DER VELDEN J, BOONTJE NM, PAPP Z, et al. Calcium sensitivity of force in human ventricular cardiomyocytes from donor and failing hearts. *Bas Res Cardiol* 2002; 97Suppl.1: I/118–I/126.
13. VAN DER VELDEN J, PAPP Z, ZAREMBA R, et al. Increased Ca^{2+} -sensitivity of the contractile apparatus in end-stage human heart failure results from altered phosphorylation of contractile proteins. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 37–47.
14. STIENEN GJM, PAPP Z, ZAREMBA R. Influence of inorganic phosphate and pH on sarcoplasmic reticular ATPase in skinned muscle fibres of *Xenopus laevis*. *J Physiol* 1999; 518: 735–744.

15. EBUS JP, PAPP Z, ZAREMBA R, et al. Effects of MgATP on ATP utilization and force under normal and simulated ischaemic conditions in rat cardiac trabeculae. *Pflügers Arch* 2001; 443: 102–111.
16. PAPP Z, SZABÓ Á, BARENS JP, et al. The mechanism of the force enhancement by MgADP under simulated ischaemic conditions in rat cardiac myocytes. *J Physiol* 2002; 543: 177–189.
17. PAPP Z, SIPIDO KR, CALLEWAERT G, et al. Two components of $[Ca^{2+}]_i$ -activated Cl^- current during large $[Ca^{2+}]_i$ transients in single rabbit heart Purkinje cells. *J Physiol* 1995; 483: 319–330.
18. SZIGETI GY, RUSZNÁK Z, KOVÁCS L, et al. Calcium-activated transient membrane currents are carried mainly by chloride ions in isolated atrial, ventricular and Purkinje cells of rabbit heart. *Exp Physiol* 1998; 83: 137–153.
19. PAPP Z, PEINEAU N, SZIGETI G, et al. Calcium-dependent modulation of the plateau phase of action potential in isolated ventricular cells of rabbit heart. *Acta Physiol Scand* 1999; 167: 119–129.
20. PAPP Z, VAN DER VELDEN J, STIENEN GJM. Calpain-I induced alterations in the cytoskeletal structure and impaired mechanical properties of single myocytes of rat heart. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 981–993.
21. PAPP Z, BARTA J, STIENEN GJM. Troponin I degradation and myocardial stunning. *Circulation* 2001; 104: e157–e157.
22. EDES I, KISS E, KITADA Y, 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: 107–113.
23. KRISTÓF É, SZIGETI GY, PAPP Z, et al. Cardiac responses to calcium sensitizers and isoproterenol in intact guinea pig hearts: effects on cyclic AMP levels, protein phosphorylation, myoplasmic calcium concentration and left ventricular function. *Ann NY Acad Sci* 1998; 853: 316–319.
24. SZILÁGYI S, POLLESELLO P, LEVIJOKI J, et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 2004; 486: 67–74.
25. KRISTÓF É, SZIGETI GY, PAPP Z, et al. The effect of Levosimendan on left ventricular function and protein phosphorylation in post-ischemic guinea pig hearts. *Bas Res Cardiol* 1999; 94: 223–230.
26. BÓDI A, SZILÁGYI SZ, ÉDES I, et al. Cardiotonic effects of levosimendan are modulated by the β -adrenergic phosphorylation status in the myocardium of the guinea pig. *Gen Physiol Biophys* 2003; 22: 313–327.
27. BÓDI A, KRISTÓF É, KISS É, et al. A Ca^{2+} -érzékenyítők hatása a bal kamra funkcióra és a miokardium fehérje foszforilációs rendszerére. *Cardiol Hung* 1995; 24: 7–12.
28. ÉDES I, KRISTÓF É, CZURIGA I. A miokardium inotropiájának szabályozása és a pozitív inotrop szerek helye a szívelégtelenség kezelésében. *Cardiol Hung* 1997; 26: 29–38.