



**Stig Sundberg**

Dosentti, FT  
Helsingin yliopisto, entinen Orionin  
työntekijä, nykyisin konsultti  
stig.sundberg[a]orionpharma.com



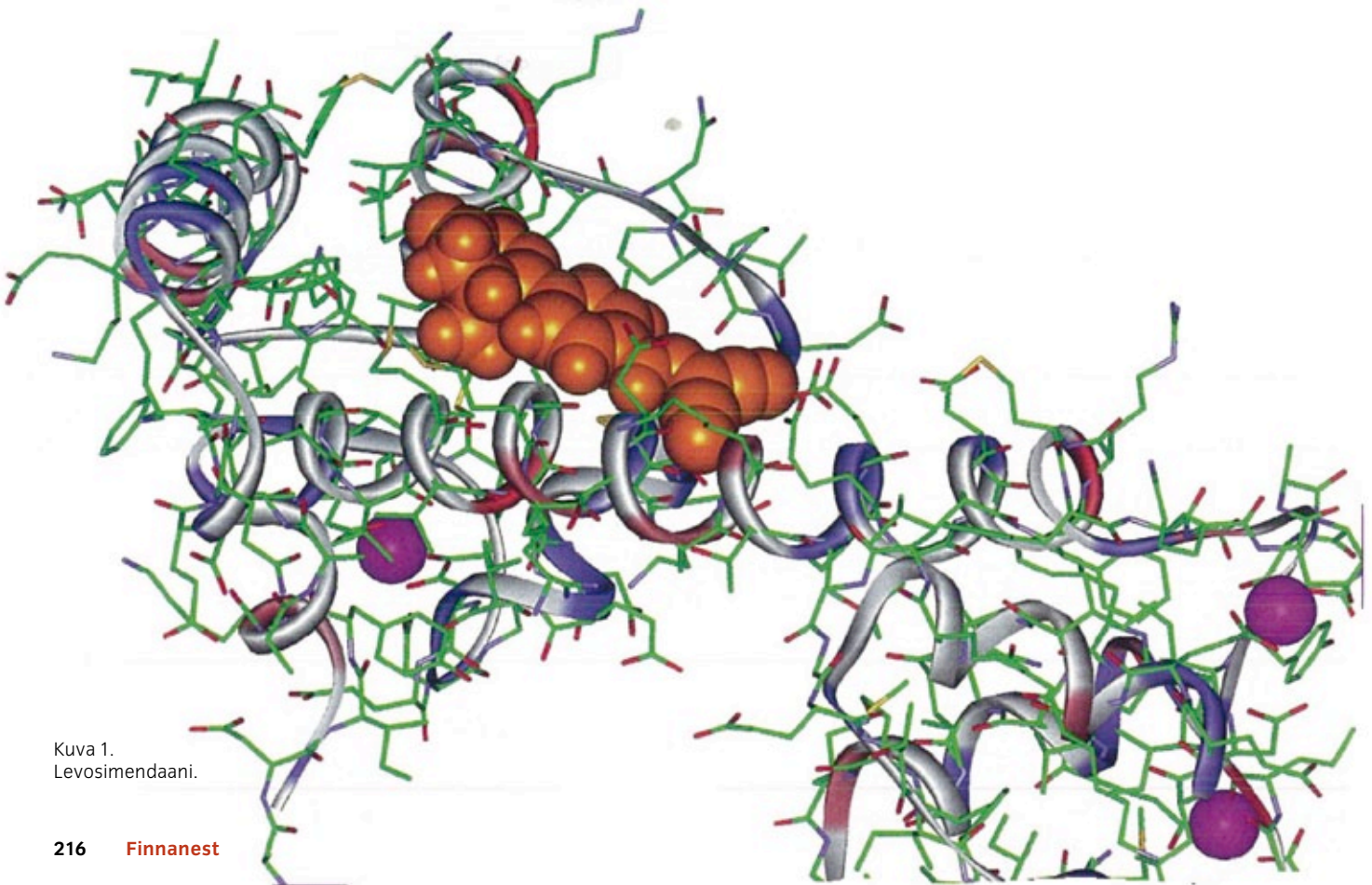
**Piero Pollesello**

Dosentti, FT  
Global Brand Manager, Orion Pharma  
piero.pollesello[a]orionpharma.com

# Levosimendaanin synty

## – UUESTA IDEASTA INNOVATIIVISEKSI LÄÄKEAINEEKSI

1980-luvulla Orionilla käynnistettiin projekti, jonka tarkoituksena oli kehittää inotrooppinen lääkeaine, joka lisäisi sydämen supistusvoimaa vaikuttamatta solunsisäiseen kalsiumpitoisuuteen.



Kuva 1.  
Levosimendaani.

Levosimendaani on Orion Pharman 1980-luvun lopussa kehittämä alkuperäislääke. Tuohon aikaan käytössä olevilla sydämen supistusvoimaa lisäävillä, nk. inotrooppisilla lääkeaineilla, oli myös ei-toivottuja vaikutuksia, kuten solunsisäisen kalsiumpitoisuuden nousu. Tämä johti usein sydämen rytmihäiriöihin sekä sydänlihaksen hapenkulutuksen lisääntymiseen; lisäksi oli viitteitä siitä, että inotrooppihoito saataisi jopa lisätä sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kuolleisuutta.

Tämä johti väijäämättä tarpeeseen kehittää uusia, potilaan kannalta turvallisempia inotrooppisia lääkkeitä. Oli ilmeistä, että vaikutusmekanismit, jotka johtivat solunsisäisen kalsiumpitoisuuden nousuun, eivät olleet turvallisia. Siksi Orionilla käynnistettiin projekti, jonka tarkoituksena oli kehittää inotrooppinen lääkeaine, joka lisäisi sydämen supistusvoimaa vaikuttamatta solunsisäiseen kalsiumpitoisuuteen.

### Molekyylin etsiminen ja kehitystyö

Keväällä 1988 Orionilla oivallettiin, että lääkeaineen vaikutus pitäisi suunnata sydänlihaksen troponiini C:hen, sillä tämä proteiini on se kalsiumia sitova proteiini, joka käynnistää supistuksen. Piti löytää molekyylä, joka lisäisi troponiini C:n herkkyyttä sitoa kalsiumia, ja siten lisäisi supistusvoimaa nostamatta itse kalsiumpitoisuutta. Ominaisuuksiltaan ja rakenteeltaan sopivan molekyylin etsimisessä käytimme siihen aikaan melko edistyksellistä tietokoneavusteista molekyylimallinnusta.

Molekyylin kalsiumherkistys osoittautui kuitenkin melko hankalasti mitattavaksi, mutta lopulta farmakologian tohtori Heimo Haikala ratkaisi miten potentiaalisia ”kalsiumherkistäviä” molekyylejä voidaan seuloa varsin yksinkertaisella tavalla. Menetelmä perustui siihen, että tavallisen kromatografiapylvään läpi, mihin oli kiinnitetty troponiini C:tä, valutettiin useita satoja molekyylä sekä kalsiumliuoksessa että kalsiumvapaassa

liuoksessa. Lopulta löydettiin molekyylä, joka pysyi pylväessä huomattavasti pitempään mikäli liuos sisälsi kalsiumia verrattuna kalsiumvapaaseen liuokseen. Tämä oli selvä osoitus siitä, että kyseinen molekyylä oli sitoutunut troponiini C:hen tavalla, joka oli riippuvainen kalsiumin läsnäolosta. Tehokas kalsiumherkistäjä oli siis löytynyt (1,2).

Kyseinen molekyylä – myöhemmin kutsuttu simendaaniksi – oli rasemaatti, joka koostui kahdesta isomeeristä, dextro- ja levosimendaanista, jotka olivat toistensa peilikuvia. Molekyylä, joka sai koodin OR-1259, syntetisoitiin syksyllä 1988 Orionilla filosofian maisteri Pentti Noren kemistiryhmän toimesta. Aluksi tätä rasemaattia käytettiin kaikissa prekliinisissä kokeissa ja jopa ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa. Myöhemmin tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että toinen isomeereistä, levosimendaani, oli 30–100 kertaa farmakologisesti tehokkaampi kuin toinen. Tästä syystä siirryttiin vuoden 1992 alussa käyttämään levosimendaania kehitystyössä.

Levosimendaanin vaikutuksen kalsiumriippuvuus selittää sen, että vaikutus on suurin kun kalsiumpitoisuus on korkein (eli sydämen supistusvaiheessa), ja pienin kun kalsiumpitoisuus on alhaisin (eli sydämen relaksaatiovaiheessa). Tästä syystä levosimendaani lisää tehokkaasti sydämen supistusvoimaa, mutta ei vaikuta haitallisesti sydämen relaksaatioon (3).

### Levosimendaanin vaikutusmekanismit

Aluksi levosimendaanin vaikutusmekanismeja selvittävät tutkimukset tehtiin suurimmaksi osaksi Orionin omissa laboratorioissa, mutta uusi lupaa-va vaikutusmekanismi johti pian varsin mittavaan mielenkiintoon myös Orionin ulkopuolella. Saimme levosimendaanin tutkijaryhmiin mukaan alan

Inotrooppisilla lääkeaineilla oli ei-toivottuja vaikutuksia, kuten solunsisäisen kalsiumpitoisuuden nousu.

>>

Levosimendaani oli 30–100 kertaa farmakologisesti tehokkaampi kuin dextrosimendaani.

kansainvälisiä huippunimiä, kuten John Solaro Yhdysvalloista, Gerd Hasenfuss Saksasta ja Julius Papp Unkarista. Prekliininen tutkimustyö jatkui pitkään poikkeuksellisen vilkkaana kliinisen kehityksen rinnalla.

Edellä on jo mainittu että levosimendaanin päävaikutusmekanismi on kalsiumherkistys, eli sen kalsiumista riippuvainen sitoutuminen sydänlihaksen troponiini C:hen. Vaikka molekyyli oli seulottu tämän mekanismin perusteella, havaittiin kuitenkin, että tämä ei ollut ainoa vaikutusmekanismi (Taulukko 1). Todettiin, että levosimendaani avasi verisuonten seinämien sileiden lihassolujen ATP:stä riippuvaiset kaliumkanavat ( $K_{ATP}$  kanavat) aiheuttaen lihassolujen relaksaation. Tämä johtaa vasodilataatioon valtimoissa ja laskimoissa sekä systeemi- että keuhkoverenkierrossa (4).

Myöhemmin havaittiin, että levosimendaani avasi  $K_{ATP}$  kanavat myös sydänlihassolujen mitokondrioissa (5). Tämä mekanismi on tärkeä erityisesti sydänlihaksen iskemiassa ja sydänkirurgiassa, sillä se johtaa monimutkaiseen mutta hyödylliseen ilmiöön nimeltään kardioprotektio. Kardioprotektio käsittää lyhyellä aikavälillä preconditioning ja anti-stunning vaikutuksia, sekä pidemällä aikavälillä anti-iskeemisiä, anti-apoptoottisia ja anti-inflammatorisia vaikutuksia.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että levosimendaanilla on jokseenkin kaikki nämä vaikutukset. Koe-eläimillä suoritetuissa kokeellisissa tutkimuksissa on osoitettu, että levosimendaani pienensi sydäninfarktin kokoa (6) ja sillä oli myös suotuista vaikutus anti-stunning ilmiöön. Nykyään pidetään apoptoosia ja eri tulehdusprosesseja

erittäin tärkeinä sydämen vajaatoiminnan kehityksessä, ja lääkeaine, joka pystyy estämään näitä vaikutuksia, voi osoittautua varsin tehokkaaksi. Levosimendaanin onkin todettu alentavan esimerkiksi interleukin-6 ja TNFa pitoisuuksia veressä (7).

Melko varhain todettiin, että levosimendaani toimi selektiivisenä PDEIII estäjänä *in vitro* korkeilla pitoisuuksilla. Myöhemmin on kuitenkin käynyt ilmi, että tällä ominaisuudella ei ole merkittäviä farmakologisia vaikutuksia pitoisuusalueella, joka saavutetaan levosimendaanin kliinisessä käytössä.

### Vasodilatoiva inotrooppi

Levosimendaanin vaikutusten perusteella voidaan sanoa, että se on inotrooppinen lääkeaine, jolla on myös vasodilatoivia vaikutuksia. Tämä on varsin tärkeää, sillä levosimendaani ei ainoastaan lisää sydämen pumppaustehoa, vaan se myös alentaa ääreisvastusta, mikä vähentää sydämeen kohdistuvaa kuormitusta. Kun tähän ynnätään vielä levosimendaanin kardioprotektiiviset vaikutukset, on ilmeistä, että levosimendaanin vaikutukset kohdistuvat varsin moniin sydämen vajaatoimintaa aiheuttaviin ja/tai pahentaviin prosesseihin.

### Aktiivinen metaboliitti

Saksassa vuonna 1994 terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa huomattiin, että levosimendaanin vaikutukset kestivät paljon pitempään kuin sen farmakokinetiikka antoi ymmärtää. Tämä johti vilkkaaseen tutkimustoimintaan asian selvittämiseksi, ja todettiin, että levosimendaanilla on aktiivinen metaboliitti (9). Levosimendaani metaboloituu eri tavalla ihmisillä ja koirilla (10). Ihmisillä muodostuu pitkävaikutteinen metaboliitti (OR-1896), jolla on samat vaikutusmekanismit ja vaikutukset kuin itse levosimendaanilla. OR-1896:n puoliintumisaika ihmisillä on noin

#### Taulukko 1. Levosimendaanin vaikutusmekanismit.

Ca:sta riippuvainen sitoutuminen troponiini C:hen (Ca-herkistys)	→	inotropia
$K_{ATP}$ kanavien avaus verisuonistossa	→	vasodilataatio
$K_{ATP}$ kanavien avaus sydänlihassolujen mitokondrioissa	→	kardioprotektio

Uusi lupaava vaikutusmekanismi johti pian varsin mittavaan mielenkiintoon myös Orionin ulkopuolella.

70–80 tuntia, ja vaikutukset kestävät noin viikon. Koiralla taas OR-1896:aa ei muodostu, joten koiralla levosimendaanin vaikutukset kestävät huomattavasti lyhyempään.

### Lopuksi

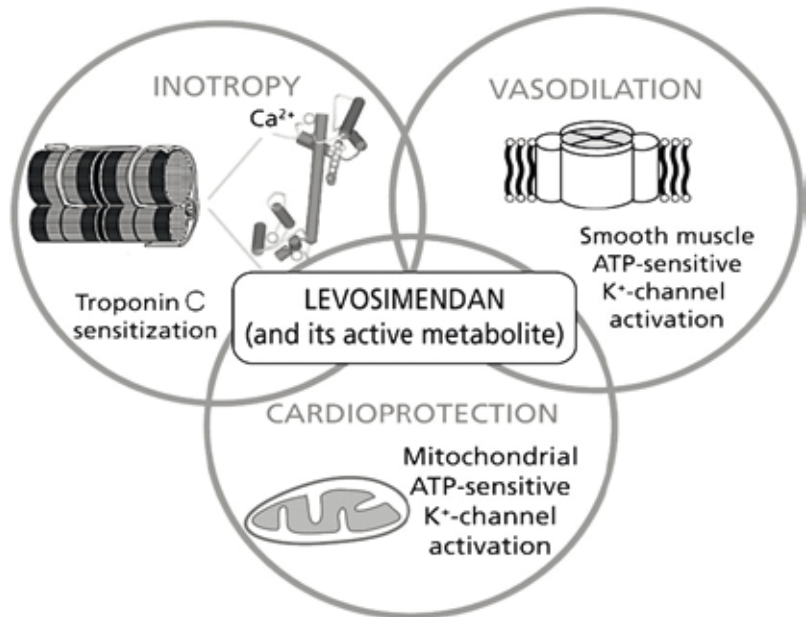
Levosimendaani on läpikäynyt pitkän ja mielenkiintoisen kehitysprosessin. Kaikki alkoi ideasta ”ihanteellisesta” inotrooppisesta lääkeaineesta sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Määrätietoisesti edettiin käyttäen sen ajan moderneimpia menetelmiä ja apuvälineitä molekyylin löytämiseksi. Viimein löytyikin tehokas, uudella vaikutusmekanismilla toimiva kalsiumherkistäjä, levosimendaani. Myöhemmin huomattiin, että levosimendaanilla oli muita tärkeitä vaikutusmekanismeja. Vuonna 2000 levosimendaani sai ensimmäisen myyntilupansa akuutin sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Tähän mennessä noin 700 000 potilasta on hoidettu levosimendaanilla maailmanlaajuisesti, ja monipuolisen vaikutusprofiilin ansiosta mielenkiinto on laajentunut akuutista vajaatoiminnasta muihin käyttöindikaatioihin. ■

### Sidonaisuudet

Stig Sundberg on entinen Orionin työntekijä. Piero Pollesello on Orion Pharmed Global Brand Manager.

### Viitteet

1. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, ym. Binding of a new Ca<sup>2+</sup>-sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. *J Biol Chem* 1994; 269: 28584-90.
2. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, ym. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859-66.
3. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, ym. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794-801.
4. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, ym. Levosimendan, a novel Ca<sup>2+</sup> sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249-59.



Kuva 2. Levosimendaanin päävaikutusmekanismit (8).

5. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris N-E. Levosimendan is a mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel opener. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 311-4.
6. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, ym. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K<sub>ATP</sub> channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5-11.
7. Parissis JF, Adamopoulos S, Antoniadou C, ym. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1309-12.
8. Papp Z, Edes I, Fruhwald S, ym. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012; 23: 82-7.
9. Takahashi R, Talukder MAH, Endoh M. Effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on contractile force and aequorin light transients in intact rabbit ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 118-25.
10. Antila S, Huuskonen H, Nevalainen T, ym. Site dependent bioavailability and metabolism of levosimendan in dogs. *Eur J Pharmacol* 1999; 9: 85-91.