ULOGA LEVOSIMENDANA U AKUTNOM I UZNAPREDOVALOM ZATAJIVANJU SRCA

Žikić, Goran

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:530681

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Goran Žikić

ULOGA LEVOSIMENDANA U AKUTNOM I UZNAPREDOVALOM ZATAJIVANJU SRCA

Diplomski rad

Rijeka, 2019. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Goran Žikić

ULOGA LEVOSIMENDANA U AKUTNOM I UZNAPREDOVALOM ZATAJIVANJU SRCA

Diplomski rad

Rijeka, 2019. godina

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ABP – areterijski krvni tlak (prema engl. Arterial Blood Pressure)

ACCF - Američki kardiološki koledž (prema engl. American College of Cardiology Foundation)

ACS - akutni koronarni sindrom (prema engl. Acute Coronary Syndrome)

AF - atrijska fibrilacija (prema engl. Atrial Fibrillation)

AHA - Američko udruženje kardiologa (prema engl. American Heart Association)

AZS - akutno zatajivanje srca

cAMP - ciklički adenozin monofosfat (prema engl. Cyclic Adenosine Monophosphate)

cGMP- ciklički gvanozin monofosfat (prema engl. Cyclic Guanosine Monophosphate)

DABP - dijastolički arterijski krvni tlak (prema engl. Diastolic Arterial Blood Pressure)

EF - istisna frakcija srca (prema engl. Ejection Fraction)

ESC - Europsko kardiološko udruženje (prema engl. European Society of Cardiology)

GF- glomerularna filtracija (prema engl. Glomerular Filtration)

HF - zatajivanje srca (prema engl. Heart Failure)

HR - frekvencija srca (prema engl. Heart Rate)

JIM - jedinica intenzivne medicine

LCOS - sindrom niskog srčanog izbačaja (prema engl. Low-Cardiac Output Syndrome)

LV- lijeva klijetka (prema engl. Left Ventricle)

VC - tekućinski izazov (prema engl. Volume Challange)

MABP - srednji arterijski tlak (prema engl. Mean Arterial Blood Pressure)

PCWP - plućni tlak uklještenja (od eng. Pulmonary Capillary Wedge Pressure)

PDE-3 - enzim fosfodiesteraze-3 (prema engl. Phosphodiesteraze-3)

PH - plućna hipertenzija (prema engl. Pulmonary Hypertension)

SABP - sistolički arterijski krvni tlak (prema engl. Systolic Arterial Blood Pressure)

SMV - srčani minutni volumen (prema engl. Cardiac Output)

SV - udarni volumen (prema engl. Stroke Volume)

SVR- sistemska žilna rezistencija (prema engl. Systemic Vascular Resistance)

V-A ECMO- sustav veno-arterijske ekstrakorporalne membranske oksigenacije (prema engl. Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation)

VT - ventrikulska tahikardija (prema engl.Ventricular Tachycardia)

Mentor diplomskog rada: prof. dr. sc. Željko Župan, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med. (Predsjednik Povjerenstva)

2. Izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med.

3. Prof. dr. sc. Alen Ružić, dr. med.

Diplomski rad sadrži 39 stranica, 2 slike, 1 tablicu, 1 shemu i 38 literaturnih navoda.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Definicija inotropnih lijekova 1
1.2. Mehanizami djelovanja inotropnih lijekova 4
1. 3. Levosimendan 7
1.3.1. Hemodinamski učinci levosimendana 12
2. SVRHA RADA 15
3. INOODILATATORI U AKUTNOM ZATAJIVANJU SRCA 16
3.1. Kliničke smjernice ESC-a o sindromu Akutnog zatajivanja srca 16
3.2. Akutno zatajivanje srca - definicija i primjena inotropa 16
3.3. Levosimendan u AZS 17
3.3.1 Levosimendan u AZS kao posljedica akutnog koronarnog sindroma 21
3.4. Desnostrano zatajivanje srca i plućna hipertenzija 22
3.5. Levosimendana u kardiokirurških bolesnika 23
3.6. Levosimendan i bubrežna funkcija 27
4. RASPRAVA 29
5. ZAKLJUČCI 32
6. SAŽETAK 34
7. SUMMARY 35
8. LITERATURA 36

1. UVOD

1.1. Definicija inotropnih lijekova

Inotropni lijekovi su skupina farmakoloških pripravaka koji svojim mehanizmom djelovanja mijenjaju snagu kontrakcije srčanog mišića. Pozitivni inotropni lijekovi pojačavaju dok negativni inotropni pripravci slabe kontrakciju srca. U kliničkoj praksi pojam inotropi najčešće se referira na lijekove koji pozitivno djeluju na kontraktilnost srca.

Povećavajući kontrakciju srčanog mišića inotropni lijekovi povećavaju srčani izbačaj s posljedičnim poboljšanjem sustavnog protoka krvi i dotokom kisika svim organima s ciljem zadovoljavanje njihovih bazičnih metaboličkih potreba. U svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste se u stanjima akutnog zatajivanja srca ili pogoršanja kroničnog sistoličkog zatajivanja srca kada ono nije u stanju osigurati primjeren dotok krvi i kisika organizmu unatoč aktiviranim fiziološkim kompenzacijskim mehanizmima u punom obimu. Inotropni lijekovi primjenjuju se najčešće u raličitim hitnim stanjima, u jedinicama intenzivne medicine (JIM), u bolesnika pri kardiokirurškim i rjeđe nekardiokirurškim zahvatima, u koronarnim jedinicama, u odjelima bolničkih prijema, i to u životno ugroženih bolesnika, u pravilu intravenskim putem. Jedan od najčešćih načina njihova djelovanja je povećanje koncentracije kalcija unutar miocita ili povećanje osjetljivosti proteinskih receptora miocita za intracelularni kalcij s posljedičnim povećanjem kontraktilnosti mišića srca.

Zbog svojih čestih nepoželjnih učinaka na samo srce kao što su tahikardija, aritmogenost, povećanje potrošnje kisika u miokardu, mogućnosti oštećenja i aktivacije direktne apoptoze miocita, pogoršanja ishemijsko-reperfuzijskog oštećenja miokarda te sustavne hipotenzije, njihova je klinička primjena povezana s razvojem niza komplikacija. U više relevatnih kliničkih istraživanja dokazana je čak i povećana smrtnost bolesnika u kojih su bili primjenjivani. Stoga mnogi stručnjaci u ovom specifičnom području medicine njihovu

primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi smatraju upitnom te je ograničavaju na uporabu u onih skupina akutnih životno ugroženih bolesnika u kojih je dokazan povoljan učinak njihova korištenja. Pozitivan hemodinamski odgovor na inotropne lijekove smatra se ukoliko intravenska primjena dovodi do zadovoljavajućeg povećanja udarnog volumena srca (prema engl. stroke volume) i srčanog izbačaja za više od 10-15%. Pozitivan odgovor srca može se utvrditi različitim slikovnim prikazima i hemodinamskim mjerenjima (transtorakalnim ili transezofagijalnim ultrazvučnim pregledom srca, ultrazvučnim praćenjem srčanog izbačaja i brzine krvnog protoka na razini aorte transezofagijalnom ultrazvučnom sondom). Recentan naveden način praćenja odgovora srca i cirkulacijskog sustava na primjenu inotropnih lijekova ubraja se u tzv. funkcionalnu hemodinamiku u kojoj se dinamički prati učinak primjenjenih vazoaktivnih lijekova te davanja intravenske tekućine (prema engl. volume challange) u svakog pojedinog životno ugroženog bolesnika.

Unatoč navedenog, u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca praćenog sa znakovima i simptomima sustavne hipotenzije i hipoperfuzije, primjena inotropnih lijekova je preporučena u nizu relevantnih, recentnih kliničkih smjernica (1). Sukladno spomenutom, smjernice Europskog kardiološkog udruženja (prema engl. European Society of Cardiology, ESC) iz 2016. godine kod akutnog zatajenja srca preporučuju primjenu inotropnih lijekova u „bolesnika s akutnim zatajivanjem srca i hipotenzijom te razinom sistoličkog arterijskog krvnog tlaka <90 mm Hg i/ili udruženim znakovima i simptomima sustavne hipoperfuzije“.

Kako je navedeno inotropni lijekovi primjenjuju se u svakodnevnoj kliničkoj praksi u bolesnika s akutnim sistoličkim zatajenjem srca, rjeđe u kroničnom, uznapredovalom srčanom zatajivanju, koji pokazuju znakove ili simptome organske disfunkcije i hipoperfuzije, kod kardiogenog šoka različite etiologije, najčešće nakon infarkta miokarda praćenog kritičnim smanjenjem istisne frakcije srca (prema engl. ejection fraction), u kritičnom akutnom zatajivanju srca u različitim kliničkim situacijama kao što su velike nekardiokirurške operacije,

nakon otvorenih operacija srca, u tzv. sindromu niskog srčanog izbačaja, u akutnoj septičkoj kardiomiopatiji itd. U spomenutih skupina bolesnika neliječeno kritično akutno zatajivanje srca (prema engl. acute heart failure) rezultira razvojem produženog kardiogenog šoka, prelaskom s aerobnog na anaerobni metabolizam s brzim progresivnim razvojem višeorganskog zatajivanja što neminovno vodi ka smrtnom ishodu. Svojim djelovanjem intropni lijekovi povećavaju kritično smanjen srčani izbačaj poboljšanjem kontraktilnost srca ili povećanjem frekvencije srca (prema engl.heart rate), povećavaju srednji arterijski tlak (prema engl. mean arterial pressure) i održavaju perfuziju vitalnih organa i svih tkiva. U zatajivanju srca (prema engl. heart failure) udarni volumen može se povećavati do određene razine kada daljnje rastezanje mišićnih vlakana srca uzrokuje smanjenje srčanog izbačaja (fenomen poznat kao Starling-ov zakon). Primjena inotropnih lijekova u akutnom zatajivanju pomiče depresivnu izvedbu Frank-Starligove krivulje prema gore, prema normali tako da se kod danog preload-a (tlak u lijevoj klijetki na kraju dijastole) povećava udarni volumen srca i srčani izbačaj. Unatoč navedenih akutnih povoljnih učinaka, brojna klinička istraživanja sugeriraju kako je duža primjena inotropnih lijekova povezana s povišenom smrtnosti (2).

Recentno se u bolesnika s kritičnim akutnim zatajivanjem srca i eskalacijom visokih doza inotropnih i vazoaktivnih lijekova na koje bolesnik zadovoljavajuće ne reagira, preporuča primjena privremene vantjelesne mehaničke srčano-cirkulacijske potpore i implantacija sustava veno-arterijske ekstrakorporalne membranske oksigenacije (prema engl. Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation, V-A ECMO).

1.2. Mehanizami djelovanja inotropnih lijekova

Inotropni lijekovi mogu se podijeliti s obzirom na način njihova intracelularnog učinka na miocite. Djeluju različitim mehanizmima. Podjela inotropnih lijekova starijeg datuma temeljila se na njihovu učinku na intracelularnu koncentraciju kalcija u miocitima te su se dijelili na one koji je povećavaju i pritom djeluju na koncentraciju cikličkog adenozin monofosfata (cAMP-ovisni), a u koju skupinu se ubrajaju adrenergijski agonisti, dopaminergički agonisti i inhibitori fosfodiesteraze III izoenzima. U inotropne lijekove koji također povisuju intracelularnu koncentraciju kalcija, ali su cAMP-neovisni ubrajali su se digoksin i vesnarinon. U drugu veliku skupinu inotropnih lijekova koji ne povećavaju intracelularnu koncentraciju kalcija u miofibrilima već pojačavaju osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija (prema engl.calcium sensitizers) u miocitima ubrajaju se noviji inotropi pimobendan i levosimendan). Natriuretski peptid mozga (neseritid), glukagon i hormon rasta djeluju na srce vrlo specifičnim, složenim i ne spomenutim mehanizmima te su se izdvajali u zasebnu skupinu.

Novija recentna podjela inotropnih pripravaka s mehanizmom njihova djelovanja i njihovim učinkom na smrtnost bolesnika prikazan je u tablici 1(3).

LIJEK	MEHANIZAM DJELOVANJA	POVEĆANJE KONCENTRACIJE INTRACELULARNOG KALCIJA	UČINAK NA SMRTNOST
Digoxin	**Inhibitor Na/K pumpe**	**Da**	**Neutralno, povećava smrtnost nakon dugoročne upotrebe**
Dobutamin	**Adrenergički agonist Stimulira receptore β1 > β2 > α**	**Da**	**Povećan**
Dopamin	**Djelovanje na adrenergičke i dopaminergične receptore**	**Da**	**Povećan**
Norepinefrin	**Endogeni kateholamin. Stimulira β i α adrenergičke receptore**	**Da**	**Povećan**
Amrinon, Milrinon, Enoximon	**Inhibitori fosfodiesteraze III**	**Da**	**Povećan**
Levosimendan	**Pojačava osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija**	**Ne**	**Nedovoljno istražen**
Omekamtiv mekarbil	**Poboljšava unakrsno formiranje miozina i aktina**	**Ne**	**Nepoznat**

Tablica 1. Podjela inotropnih lijekova i njihov učinak na smrtnost

Evidentno je kako inotropni lijekovi svoj učinak ostvaruju vrlo različitim mehanizmima djelovanja, a njihov povoljan učinak na ishod liječenja najčešće izostaje, osobito nakon duže primjene.

Dopamin u ovisnosti o primjenjenim dozama ima čitav spektar djelovanja, djeluje na različite dopaminergijske i adrenergijske receptore u ovisnosti o primjenjenoj dozi i stoga ima vrlo diferentan klinički učinak. U niskim dozama do 5 ug/kg/min i.v. dovodi do vazodilatacije bubrežnih i koronarnih krvnih žila. Unatoč bolje perfuzije splanhnikusa i bubrega navedene

doze dopamina u nizu kliničkih istraživanja nisu se pokazale učinkovitim u poboljšanju funkcije bubrega kod njihova akutnog oštećenja i zatajivanja, a dodatno navdene doze mogu selektivno uzrokovati povećanja plućnih kapilarnih tlakova te značajno povećati naknadno opterećenje desnog srca

Dobutamin stimulirajući beta1 i beta 2 receptore djeluje pozitivno inotropno već u vrlo malim dozama s minimalnim djelovanjem na sustavnu žilnu rezistenciju u spomenutim dozama. Svojim djelovanjem uzrokuje i povećanu potrebu miokarda za kisikom. Djeluje vrlo brzo već nakon dvije minute te se može primjeniti kod potrebe za inotropima na način da povećava udarni volumen srca i smanjuje tlak punjenja lijeve klijetke. Može uzrokovati supraventrikularne i ventrikularne aritmije, osobito u bolesnika s atrijskom fibrilacijom (prema engl. atrial fibrillation). Mogućnost malog djelovanja na sustavnu vazodilataciju može biti izražena u bolesnika koji nisu euvolemični što može rezultirati značajnom tahikardijom.

Norepinefrin je endogeni kateholamin koji se sintetizira u tijelu i ima adrenergička agonistička svojstva te se primjenjuje u bolesnika isključivo za povišenje arterijskog tlaka npr. u septičkom šoku zbog njegova dominantnog utjecaja na alfa adrenergijske receptore i povećanja sustavne žilne rezistencije.

Amrinon, milrinon i enoksimon inhibiraju fosfodiesterazu III izoenzim (PDE-3) i time sprečavaju razgradnju cGMP-a i cAMP-a, povećavaju aktivaciju protein-kinaze A i koncentraciju unutarstaničnog kalcija te uzrokuju vazodilataciju i povećava kontraktilnost srca (4). Milrinon ima lusitropni učinak te njegova primjena poboljšava punjenje srca, optimizira dijastoličku funkciju srca. Također uzrokuje perifernu vazodilataciju te smanjuje naknadni srčani otpor i stres stijenke lijeve klijetke te na taj način neutralizira povećanu potrebu miokarda za kisikom. Aritmije srca rijetka su posljedica davanja milrinona, amrinona i enoksimona.

Levosimendan i pimobendan, najnoviji inotropni lijekovi ostvaruje inotropni učinak na jedinstven način povećavajući osjetljivost troponina na kalcijske ione bez povećanja

koncentracije kalcija u miocitima. Na taj način levosimendan ostvaruje svoj učinak ne povećavajući potrošnju kisika u miokardu što ga čini jedinstvenim lijekom u skupini inotropa. Njegova primjena nije povezana niti s većom učestalosti aritmija. Također djeluje na K kanale u glatkim mišićima krvnih žila te uzrokuje vazodilataciju i smanjuje naknadni srčani otpor te i na taj način povećava srčani izbačaj.

U današnjoj kliničkoj praksi kao intropni lijekovi koriste se dobutamin, raličite generacije PDE-3 inhibitora te levosimendan.

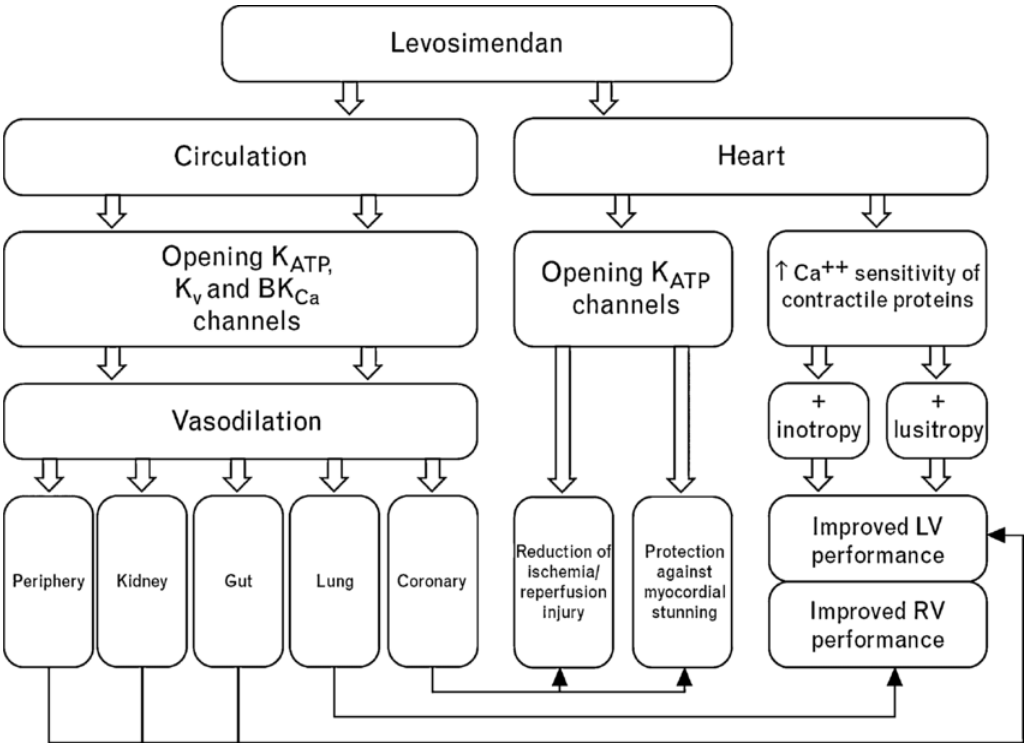
1. 3. Levosimendan

Levosimendan se ubraja u skupinu lijekova koji pojačavaju osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija (Ca^{2+} senzitizeri) zajedno sa farmakološkim pripravcima kao što su pimobendan i sulmazol. Ovisno o načinu djelovanja tj. o vrsti njihove interreakcije s mišićnim vlaknom, Ca senzitizeri se djele u tri skupine. Levosimendan i pimobendan derivati su piridazinona i ubrajaju se u skupinu I i II. Pripravci skupine I djeluju na interreakciju između troponina C i iona kalcija povećavajući osjetljivost navedenog troponina za kalcij. Pripravci iz skupine II stabiliziraju kopleks troponin C – kalcij te na taj način ostvaruju svoj učinak.

Levosimendan (Simdax ®, Ximdan®, Daxim®, Simevo®, Tropodan®, Zendan®, Simtac®) ima kemijski sastav (-)-(R)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6- okso-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]-propanedinitril, s empirijskom formulom C14,H12N6O i lipofilni je otopljeni žuti prašak (5).

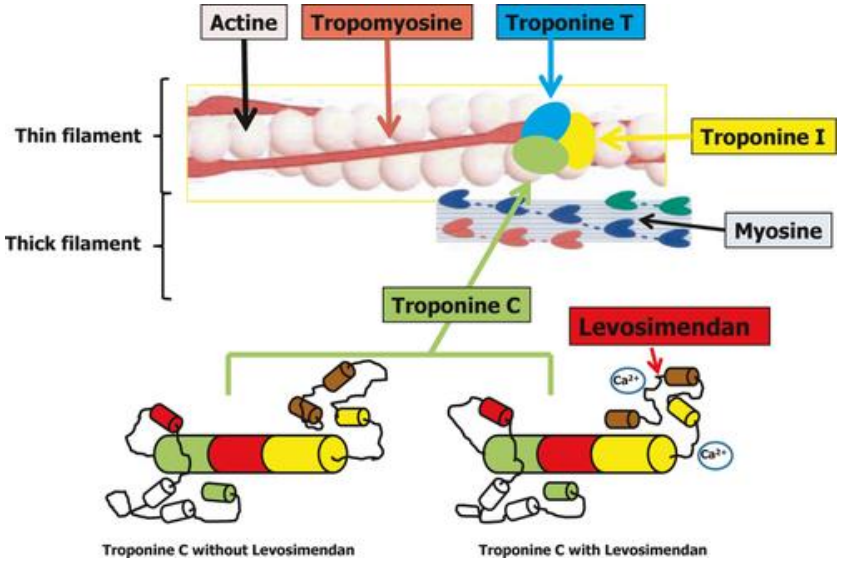
Levosimendan je prvi odobreni inodilator u sjevernoj Europi. Sintetiziran je u Finskoj početkom 90-tih godina. Registriran je u preko 30 zemalja, gotovo u cijeloj Europi osim u UK i Nizozemskoj. Prvi puta je registriran u Švedskoj 2000. godine, a kod nas u Hrvatskoj je u službenoj primjeni od 2006. godine. Nije još registriran u SAD-u.

Mehanizam djelovanja mu se svodi na tri povoljna učinka na srce, pozitivni inotropni, perifernu vazodilataciju te kardioprotekciju.



Shema 1: mehanizmi djelovanja levosimendana u kardiovaskularnom sustavu (6)

Inotropni učinak temelji se na produženom vremenu preklapanja aktino-miozinskih vlakana, stabilizira kompleks troponin C- Ca^{2+}, te stoga dolazi do povećane kontraktilnosti miokarda (7). Inhibira učinke troponina I te ovim mehanizmom povećava brzinu preklapanja aktin-miozinskih vlakana, a k tome usporava brzinu njihove disocijacije s posljedičnim poboljšanjem dijastoličke funkcije LV. Stoga osim pozitivnog inotropnog učinka ima i povoljno djelovanje na dijastoličku funkciju srca, lusitropan učinak.



Slika 1: djelovanje levosimendana na tropnin (8)

U nekim patološkim stanjima kao što je npr. acidoza kada adrenergijski inotropni lijekovi umanjeno djeluju, levosimendan nesmetano ostvaruje svoj pozitivan inotropni učinak.

Levosimendan ima i direktna vazodilatacijska svojstva djelovanjem na ATP-osjetljive kalijeve (K_{ATP})-kanale na sarkolemi glatkih mišića krvnih žila različitim aretrijskim stablima. Uzrokuje vazodilataciju koronarnih krvnih žila te krvnih žila pluća i periferne muskulature te smanjuje venski priljev i prethodno tlačno opterećenje srca, a smanjuje i njegovo naknadno opterećenje smanjujući periferni žilni otpor. Djelovanjem na koronarne krvne žile povećava krvni protok u njima te stoga ima antiishemijsko i antistunning djelovanje.

Patološka homeostaza kalcija u miocitima i smanjena osjetljivost kontraktilnih proteina na kalcij važni su čimbenici za razvoj omamljivanja miokarda koji gubi svoju zadoovljavajuću funkciju. Stoga sredstva za senzibiliziranje kalcija mogu poboljšati funkciju spomenutog miokarda (9).

Kardioprotektivni i antistunning učinak levosimendan ostvaruje mehanizmom djelovanja koji se temelji na otvaranju K_{ATP} ovisnih kanala u mitohondrijima miocita te ih na taj način štiti od ishemijsko-reperfuzijske ozljede. Navedeno ujedno predstavlja mehanizam za povećanje otpornosti miokarda na ishemijsko-reperfuzijske lezije nakon izlaganja nekom

pripravku, tzv prekondicioniranje te antiapoptotičko djelovanje i zaustavljanja remodeliranja miokarda (10).

Levosimendan povećanjem ulaska kalija u mitohondrije spriječava njihovo preopterećenje kalcijem. Posljedično stabilizira membranski potencijal mitohondrija te čuva pohranjene visokoenergetske fosfate i cjelokupnu mitohondrijsku funkciju.

Levosimendan ima i protektivne učinke na ostale organe. Neuroprotektivni učinak dokazan je na in vitro modelu traumatskih ozljeda mozga. Povreda moždanog tkiva dozno ovisno je smanjena nakon prekondicioniranja levosimendanom.

Levosimendan ima direktan protektivan učinak na bubrege u bubrežnoj entoksemiji i ishemijsko-reperfuzijskom oštećenju bubrega, a može povećati protok krvi kroz bubrege u bolesnika s sindromom niskog izbačaja srca. Primjenjen perioperacijski može smanjiti učestalost akutnog oštećenja bubrega u kardiokirurških bolesnika, osobito u bolesnikas prethodnim oštećenjem bubrega. Smanjuje potrebu za nadomjesno liječenje bubrežne funkcije u visoko rizičnih kardiokirurških bolesnika te ubrzava oporavak i skraćuje vremensko razdoblje bolničkog liječenja. Levosimendan povećava protok krvi kroz bubrege te povećava glomerularnu filtraciju (GF) te poboljšava funkciju bubrega prvenstveno uzrokujući preglomerularnu vazodilataciju (11).

Primjenjuje se u kontinuiranoj infuziji, s ili bez bolus doze najčešće tijekom 24 sata. Poluživot levosimendana veoma je kratak i iznosi oko jednog sata, ali suprotno tome poluvijek njegovih aktivnih metabolita je značajno dužeg vremenskog trajanja te stoga ima značajno produžen pozitivni inotropni učinak kroz više dana (12). Primjena bolus doza se u kliničkoj praksi često izbjegavaju s obzirom na snažan vazodilatacijski učinak te mogućnost razvoja dodatne hipotenzije. Preporučuje seprimjena bolus doze jedino u bolesnika sa sistoličkim aretrijskim tlakom ≥100 mm Hg.

Raspon infizije koja se primjenjuje iznosi od 0.05–0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, započinjujući s 0.1 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ i titrirajući infiziju na niže ili više u ovisnosti o potrebi i hemodinamskoj stabilnosti bolesnika. Hipovolemiju i hipokalijemiju bi trebalo koregirati prije i tijekom primjene levosimendana. Hemodinamski učinci tijekom produženog djelovanja levosimendana istovjetni su onim zabilježenim u početku primjene. Naime, nema povećane učestalost hipotenzije i aritmija tijekom produženog djelovanja levosimendana 7-10 dana nakon 24 satne infuzije (13).

U kardiokirurških bolesnika nerijetko se primjenjuje 24 sata prije operacije s ciljem ostvarivanja njegova punog kardioprotektivnog, renoprotektivnog te produženog inotropnog učinka u visoko rizičnih bolesnika.

Produženi hemodinamski učinak levosimendana posljedica je djelovanja njegova dva aktivna metabolita, OR-1855 i OR-1896, sintetiziranih od nemetaboliziranog levosimendana (oko 5%). OR-1855 ili aminofenilpiridazinon reducirani je oblik, koji se nakon reapsorpcije u tankom crijevu acetilira od strane N-acetiltransferaze u krajnji, aktivni oblik OR-1896. Aktivni metaboliti dostižu vršnu koncentraciju u plazmi nakon 2 dana od prestanka primjene levosimendana i imaju ista farmakološka svojstva kao i sam osnovni lijek. Vrijeme poluživota OR-1896 je oko 75 do 80 sati. Zbog dugog vremena poluživota, aktivni metabolit OR-1896 može biti djelotvoran i 7 do 9 dana nakon završetka 24-satne infuzije levosimendana (14). Zbog navedenih osobina aktivni metabolit OR-1896 levosimendana učinkovit je nizu različitih situacija potrebe za dugotrajnijom inotropnom potporom u jedinicama intenzivne medicine. Produžan povoljan učinak na poboljšanja rada srca i smanjenje plućne kongestije levosimendana koristi se i u kroničnom kongestivnom zatajivanju srca kada se produženo primjenjuje u kontinuiranoj infuziji tijekom 7 dana, a djeluje značajno vremensko razdoblje, čak i do 10 dana nakon prekida i.v. primjene.

Kontraindikacije za primjenu levosimendana su mehanička opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke, značajna sustavna hipotenzija, ventrikulska tahikardija prema (engl.Ventricular tachycardia) i torsades de pointes.

1.3.1. Hemodinamski učinci levosimendana

Levosimendan ima snažan i produžen inotropni učinak te lusitropno djelovanje. Povećavavajući kontraktilnost srca te vazodilatacijskim učinkom poboljšava rad srca i optimizira srčano-cirkulacijsku vezu i učinkovitost srca. Otvaranjem K_{ATP} kanala na mitohondrijima ostvaruje protektivni učinak te štiti organe, osobito srce u nizu kliničkih situacija. U višim dozana djeluje i kao fosfodiesterazni inhibitor. Primjena beta blokatora ne umanjuje učinak levosimendana.

Hemodinamski učinci levosimendana su dozno ovisno povećanje udarnog volumena srca i povećanje srčanog izbačaja, smanjenje plućnog kapilarnog tlaka te plućnog arterijskog tlaka bez povećanja potrošnje kisika (15). Osim inotropnog učinka levosimendan djeluje na ATP osjetljive kalijeve kanale glatkih mišića krvnih žila, micita srca i mitohondrija. Na ovaj način smanjuje prethodno i naknadno tlačno opterećenje srca te smanjuje venski priljev. Na isti način povećava koronarni krvni protok te ima antiishemijsko i antistunning djelovanje na srce.

Levosimendan osim što uzrokuje vazodilataciju u koronarnim krvnim žilama, širi i plućne, bubrežne, splanhnične, moždane i ostale sistemske arterije, te portalni i sistemski venski krvotok. Sveukupnim djelovanjem smanjuje tlakove punjenja desne klijetke i posljedično povećava kontraktilnost desnog srca. Levosimendan u terapijskim koncentracijama ovisno o dozi povećava frekvenciju srca. Povećanje frekvencije srca posljedica je kompenzatorne aktivacije baroreceptorskog refleksa usljed vazodilatacije. Kronotropija je osobito izražena nakon primjene bolusa lijeka. Suprotno tome, niže koncentracije bolus doze lijeka (3 - 12

μg/kg) ili peroralnog pripravka levosimendana nemaju učinak na frekvenciju srca kao i kontinuirane infuzije bez primjene bolusa.

Za razliku od dobutamina, levosimendan je učinkovit u bolesnika koji su liječeni beta blokatorima, a za razliku od milrinona, nije štetan za bolesniku s akutnim zatajenjem srca ishemijske prirode.

Smanjuje organsku i tkivnu hipoperfuziju, povećava glomerularnu filtraciju i funkciju bubrega, smanjuje potrebu za ostalim kateholaminima. Najvažnije je ono što ga razlikuje od niza inotropa, da u nizu kliničkih istraživanja dokazano ne povećava dugotrajnu smrtnost bolesnika.

S obzirom na navedeno koristi se u nizu indikacija i danas predstavalja inotropni pripravak izbora ako bolesnik pokazuje hemodinamska poboljšanja u početku njegove primjene.

Primjenjuje se u bolesnika s kardiogenim šokom, septičnik šokom, u bolesnika kod odvajanja od privremene, vantjelesne mehaničke cirkulacijske potpore, u plućnoj hipertenziji (prema engl. pulmonary hypertension) i zatajivanju desne strane srca, u visoko rizičnih kardiokirurških bolesnika. Upotrebljava se preoperativno prije kardiopulmonalne premosnice, perioperativno i postoperativno u pacijenata sa sindromom niskog minutnog volumena srca.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom levosimendanom uključuju glavobolju (5%), hipotenziju (5%), vrtoglavicu (1% –10%) i mučninu (1% –10%) (16). Među laboratorijskim parametrima zabilježen je blagi pad broja crvenih krvnih zrnaca, hematokrita i hemoglobina (10%), a u skupini s većim dozama blago sniženje serumske razine K. Kao što je slučaj s drugim lijekovima koji imaju jaku vazodilatacijsku aktivnost, levosimendan može povećati intrapulmonalni shunt. Međutim, za razliku od tih lijekova, ne smanjuje arterijsku zasićenost kisikom.

Kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom, zabilježeno je da levosimendan osim što može povećati ventrikularnu brzinu ubrzavanjem atrioventrikularne provodljivosti, može također potaknuti povećanje brzine otkucaja srca skraćivanjem vremena oporavka sinusnog čvora. Iako nema utjecaja na nekorigirani QT interval, prijavljeno je da može produžiti QT interval u dozama višim od terapijskih.

Može se kombinirati s ostalim vazoaktivnim lijekovima kao što je noradrenalin u bolesnika s niskim sistoličkim tlakom za održavanje optimalne perfuzije organa i tkiva (17). Zapažena je hipotenzija i tahikardija kod zajedničke uporabe levosimendana s inhibitorima angiotenzin-konvertaze ili s peroralnim ili intravenskim nitratima (18).

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je analizirati u kojim kliničkim indikacijama se levosimendan danas preporučuje primjenjivati, a njegova učinkovitost te kratkoročne i dugoročne posljedice njegova davanja usporediti će se s ostalim inotropnim pripravcima. Također u radu će se prikupiti najnoviji podatci o učinkovitosti i sigurnosti primjene levosimendana te razmotriti recentne preporuke za njegovo davanje u životno ugroženih bolesnika s AZS.

3. INOODILATATORI U AKUTNOM ZATAJIVANJU SRCA

3.1. Kliničke smjernice ESC-a o sindromu Akutnog zatajivanja srca

Aktualne preporuke ESC za primjenu inotropnih lijekova u akutnom zatajivanju srca (AZS) datiraju iz 2016. godine i odnose se na vrlo selektivnu skupinu bolesnika s AZS koja već ima jasne znakove i simptome sustavne hipotenzije ili hipoperfuzije. Preporučuje se primjena inotropa u „bolesnika s hipotenzijom i sistoličkim tlakom < 90 mm Hg i/ili znakovima i simptomima sustavne hipoperfuzije unatoč primjerene nadoknade i optimizacije intravaskularnog cirkulirajućeg volumena primjenjenog s ciljem povećanja srčanog izbačaja, povećanja arterijskog tlaka, poboljšanja periferne perfuzije i očuvanja funkcije organa.

Inotropni pripravci po navedenim smrnicama također se preporučuju za reverziju učinka lijekova s blokirajućim djelovanjem na beta adrenergijke receptore (beta blokera) u bolesnika u kojih se smatra da su upravo ti lijekovi odgovorni i doprinijeli hipotenziji i hipoperfuziji.

Uzimajući u razmatranje farmakološka svojstva levosimendana te niz recentnih kliničkih istraživanja u svezi njegove uporabe evidentno je kako se levosimendan može preporučiti u navedenih bolesnika kao intropni lijek izbora.

3.2. Akutno zatajivanje srca - definicija i primjena inotropa

AZS prema ESC iz 2016. godine definirano je kao brz početak ili pogoršanje simptoma i znakova zatajivanja srca u akutnom i kroničnom zatajivanju srca. Radi se o životno ugrožavajućoj medicinskoj kondiciji koja zahtjeva žurnu evaluaciju i liječenje i vodi ka urgentnom prijemu bolesnika u bolnicu. Evidentno je kako AZS može biti posljedica *de novo* kazuistike i kliničke situacije, ali je najčešće povezano sa akutnom dekompenzacijom kroničnog zatajivanja srca. Isto tako može biti uzrokovana primarnom disfunkcijom srca ili u

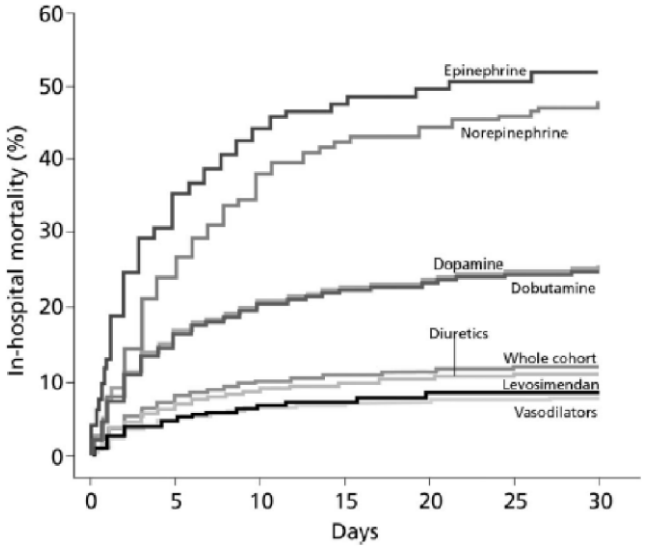
bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, najčešće može biti započeta s djelovanjem nekog vanjskog, nekardijalnog precipitirajućeg čimbenika (19).

Klinička klasifikacija AZS temeljena je na pokazateljima i simptomima plućne kongestije te sustavne hipoperfuzije kao što su oligurija, klonulost, mentalna konfuzija te hladni i znojni ekstremiteti. Nakon žurne stabilizacije i nužnih inicijalnih dijagnostičkih postupaka, upravo vlažna/hladna/suha/topla klinička klasifikacija može biti upotrebljena za određivanje profila bolesnika i daljnje terapijsko usmjerenje. Upravo bolesnici s AZS koji se klinički klasificiraju kao mokri i hladni su ona skupina koji mogu imati najveću korist od inotropne potpore uz druge vazoaktivne lijekove koji se primjenjuju u ovisnosti o razini sistoličkog tlaka (<90 mm Hg)

3.3. Levosimendan u AZS

Za razliku od niza ostalih inotropnih lijekova koji se danas još nalaze u primjeni u bolesnika s AZS poput dobutamina, adrenalina, enoximona i milrinona, levosimendan ne povećava intracelularnu koncentraciju kalcija i ne povećava potrošnju kisika u kardiomiocitima. Inotropi koji povećavaju koncentraciju kalcija te povećavaju potrošnju kisika u miokardu izlažu kardiomiocite potencijalno toksičnoj koncentraciji iona kalcija i mogućem dodatnom oštećenju. S obzirom na dodatni snažan vazodilatacijski učinak s posljedičnim smanjenjem sustavnog žilnog otpora, levosimendan u AZS i na taj način doprinosi boljem srčanom izbačaju. Bolje osobitosti srca kao pumpe kao ishodišnog cirkulacijskog pokretača rezultiraju boljom perfuzijom vitalnih i perifernih organa, poboljšava se hipotenziju, osigurava se bolja funkciju bubrega te se povećava mokrenje. Poboljšanje rada srca i venodilatacija smanjuju vensko opterećenje srca i plućnu kongestiju, ublažavaju respiracijski distres i dispneju te sveukupno olakšavaju simptome AZS.

Sve navedene farmakološke i hemodinamske osobitosti i prednosti levosimendana u odnosu na ostale pripravke s inodilatacijskim učinkom imaju snažan utjecaj na rizik-dobrobit profil lijeka i snažno promoviraju levosimendan kao lijek izbora u bolesnika s AZS. Primjena ostalih inodilatatora praćena je tahikardijom, pojavom aritmija, proishemijskim učinkom, remodeliranjem mikarda, apoptozom i fibrozom i u konačnici pogoršanom kratkotrajnom i dugoročnom prognozom. Mješani profil levosimendana kao inotropa, vazodilatatora te kardio i organo protektora u kliničkoj praksi rezultirala je u više relevantnih istraživanja nižom smrtnosti u odnosu na davanje ostalih inotropa u bolesnika s AZS i značajno je bliskija smrtnosti nakon primjene vazodilatatora. Važno je naglasiti kako se vazodilatatori u AZS primjenjuju u bolesnika sa zadovoljavajućim ili povišenim krvnim tlakom (prema engl. blood pressure). Mnogi bolesnici s AZS prezentiraju se s normalnim ili povišenim krvnim tlakom, a samo 5-8% bolesnika prezentrira se hipotenzijom i SAB < 90 mm Hg ili se arterijski tlak vazoaktivnim lijekovima održava > 90 mm Hg (20, 21). Hipotenzija u AZS praćena je lošom prognozom, osobito ako je udružena s hipoperfuzijom. Općenito primjena vazodilatatora, diuretika i inotropnih lijekova u AZS pokazala je minimalnu ili mješanu dobrobit. Naime u poznatom istraživanju Mebazza i sur. iz 2011. godine objavljeno u Intensive Care Medicine koji su analizirali bolesnike s AZS iz ALARM-HF registra pokazalo se kako je bolnička smrtnost bolesnika koji su liječeni diureticima i vazodilatatorima bila niža u odnosu na bolesnike koji su primali samo diuretike. Primjena inotropnih lijekova rezultirala je pet puta većom smrtnosti (25,9 vs 5,2%) u odnosu na one bolesnike koji ih nisu dobivali. Primjena noradrenalina i adrenalina rezutirala je 2,5 puta većom smrtnosti, a dobutamina i dopamina 1,5 puta većom o odnosu na cijelu kohortu bolesnika s AZS (22). Suprotno tome, primjena levosimendana bila je praćena stopmom smrtnosti koja je odgovarala davanju vazodilatatora. Istraživanje je pokazalo kako u bolesnika s AZS tradicionalne inotrpne lijekove treba primjenjivati s osobitom pažnjom budući mogu značajno povećati bolničku smrtnost.



Slika 2. U ALARM-HF registru primjena levosimendana praćena je značajno manjom stopom smrtnosti u odnosu na zabilježen mortalitet nakon davanja tradicionalnih (adrenergijskih, kalcijum mobilizirajućih) inotropnih lijekova (22)

Primjena lijeka kao što je levosimendan sa snažnim inodilatacijskim učinkom zasigurno ima prednost u odnosu na samo primjenu pripravka koji ima samo inotropni ili presorni učinak. Općenito ova istraživanja predmet su brojnih diskusija i prijepora, npr. jedan je kako su stanja niskog minutnog volumena srca dokazala su kako je čest terapijski pristup u hipotenzivnih bolesnika usmjeren prvenstveno na podizanje arterijskog tlaka i zanemaruje obnavljanje primjerene perfuziju organa.

Levosimendan je u bolesnika s AZS tijekom sindroma niskog minutnog volumena srca može biti upotrebljen sa smanjenom perfuzijom organa da:

a. poboljša hemodinamiku i perfuziju organa,

b. umanji simptome kongestije i patnje te smanji respiracijski distres,

c. poboljša protok krvi kroz bubrege te poboljša glomerularnu filtraciju i količinu mokrenja.

Sve navedene prednosti levosimendana kao inotropnog pripravka mogu se kratkotrajno primjeniti i u akutno dekompenziranih bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca kada konvencionalna terapija nije dala rezultata. Smatra se kako inotropna medikamentozna terapija može pomoći i u ovakvih bolesnika, a dozaža i primjena bolusa levosimendana vođena je razinom SAB s napomenom kako su neka istraživanja dokazala kako je preživljavanje bolje s nižim kontinuiranim dozama (< 0,1 ug/kg^{-1}/min^{-1}) lijeka.

Općenito primjenu inotropa i vazopresora u bolesnika s AZS trebalo bi ograničiti na najkraće potrebno vrijeme i najmanje potrebne doze lijeka. Levosimendan ima prednost u primjeni kod bolesnika koji su prethodno u sustavnoj kroničnoj terapiji uzimali beta blokatore.

ESC, Američko kardiološki koledž (prema engl. American, College of Cardiology FoundationAmeričke udruge kardiologa ACCF), Američko udruženje kardiologa (prema engl. American, Hear Association, AHA), Europsko društvo za hitnu medicinu, Europsko udruženje za intenzivnu medicinu recentno su obnovili preporuke za liječenje AZS (1,23,24, 25). Unatoč brojnih istraživanja provedenih u ovom polju kliničke medicine brojne su preporuke još uvijek temeljena na mišljenju eksperata, a ne na znanstveno dokazanim činjenicama. Uspješno vođenje ovih bolesnika temelji se na brzom prepoznavanju simptoma, prepoznavanje precipitirajućeg čimbenika AZS, procjena težine AZS, prepoznavanje komplikacija i započinjanje adekvatnog općeg i specifičnog liječenja. Kao u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, „time to therapy“ koncept može imati povoljan utjecaj na ishod i u bolesnika s AZS (23,24). Brza dijagnoza i rano započeto adekvatno liječenje može poboljšati ishod. U svjetlu primjene inotropnih lijekova osobitu pažnju treba posvetiti bolesnicima s znakovima hipoperfuzije i sa smanjenim tlakom pulsa, simptomatskom hipotenzijom, hladnim ekstremitetima i promijenjenim mentalnim statusom koji imaju indikaciju za primjenu inotropnih lijekova. Kako je već navedeno zbog svojih farmakoloških i hemodinamskih svojstava levosimendan ima bitnu prednost u odnosu na tradicionalne inotropne lijekove te bi

bez obzira na njegovu višu cijenu trebao biti lijek izbora u ovih bolesnika. Primjena inotropa također bi trebala biti vezana za neposredno ispitivanje njegove djelotvornosti u smislu poboljšanja kontraktilnosti srca budući u bolesnika kojinemaju inotropnu rezervu primjena inodilatatora može rezultirati dubljom i produženom hipotenzijom te potrebom za eskalacijom vazopresora. Evidentno je kako je potrebu za poboljšanjem kontraktilnosti srca i primjenu inotropnih lijekova treba procjenjivati individualno u svakog pojedinog bolesnika i koristiti ih vrlo kritično u bolesnika s AZS.

3.3.1 Levosimendan u AZS kao posljedica akutnog koronarnog sindroma

AZS u akuntnom koronarnom sindromu (prema engl. Acute coronary Syndrome, ACS) je recentno značajno manje učestalosti nego što je to bilo ranije. Unatoč toga AZS nastupa u znajačajnog broja bolesnika u ACS i predstavlja bitan klinički problem povezan s visokiom stopom mortaliteta.

Rezultati kliničkih istraživanja u ove skupine bolesnika nisu pokazali tako snažan utjecaj levosimendana na bolje preživljavanje unatoč zabilježenim povoljnim hemodinamskim učincima, ubrzanom oporavku lijeve klijetke i boljem gibanju stijenke miokarda.

Mišljenje medicinskih stručnjaka ovog područja o primjeni levosimendana u AZS koje komplicira ACS ili akutni inafark miokarda je da se može smatrati zamjenom za adrenergijske inotrope i preporučuje se u svih bolesnika koji su prethodno koristili beta blokatore ili u onih u kojih je izostao povoljan učinak diuretika na diurezu. Također može se primjeniti u bolesnika sa sistoličkim tlakom u rasponu od 85-100 mm Hg (Killip klasifikacija III, s akutnim edemom pluća), a također se ističe kao lijek izbora u situacijama kardiogenog šoka u kombinaciji s ostalim vazoaktivnim lijekovima u bolesnika s Killip klasifikacijom IV i SAB < 85 mm Hg (26).

3.4. Desnostrano zatajivanje srca i plućna hipertenzija

Relevantna randomizirana klinička istraživanja nedostaju o utjecaju levosimendana na zatajivanje desnog srca s ili bez plućne hipertenzije. Plućnom hipertenzijom inače nazivamo kronično stanje plućne cirkulacije definirano porastom srednjeg arterijskog tlaka na razini pluća > 25 mmHg u stanju mirovanja (27). To je multifaktorijalna bolest povezana s visokim rizikom razvoja mortaliteta i morbiditeta, a stanje desne klijetke, koja je posebno osjetljiva na porast naknadnog otpora najvažniji je čimbenik povišenog rizika.

U dosad učinjenim manjim kliničkim istraživanjima dokazano je kako levosimendan smanjuje plućnu žilnu rezistenciju za oko 15-20% nakon 24 satne infuzije, a plućna žilna rezistencija ostaje niža za oko 8 tjedana. Desnostrana srčana funkcije se također poboljšava te je 50% bolesnika koji su primali levosimendan 7 dan nakon infuzije popravilo svoju funkcionalni status krvožilnog sustava iz NYHA IV u III klasifikaciju uz također značajno poboljšanje 6 minutnog testa hoda. Zabilježeno je kako se sistemski dijastolički tlak također snizio i većine bolesnika, ali niti jedan nije razvio sustavnu hipotenziju (28).

Infuzija levosimendana dobro je podnošena u svih bolesnika tijekom cijelog razdoblja ispitivanja. Evidentno je kako se levosimendan u ovoj namjeni može koristi, kako u zatajenju lijeve strane srca, tako i u zatajivanju desnog srca s pratećom hipertenzijom što proizlazi iz njegovog povoljnog farmakodinamičkog profila s inotropnim i plućnim vazodilatacijskim učincima (28).

Jedna od studija, pilot kontolirano placebo istraživanje provedeno je na 28 bolesnika sa plućnom hipertenzijom raličitih etiologija plućne arterijske hipertenzije uključujući i plućnu hipertenziju zbog bolesti lijevog srca i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (29). Istraživani su akutni i dugotrajni ponavljajući učinci infuzija levosimendana.

U studiju su uključeni bolesnici sa desnostranim zatajivanjem srca, NYHA klasa III-IV, srednjim tlakom desnog atrija sa 4 mmHg ili većim, srednjim plućnim arterijskim tlakom sa 30 mmHg i višim, te pozitivnim vazoreaktivnim odgovorom na razini plućne cirkulacije.

Početna infuzija levosimendana uzrokovala je smanjenje plućnog vaskularnog otpora i srednjeg plućnog arterijskog tlaka. U ovoj studiji nisu zabilježeni nikakvi neočekivani ili štetni događaji.

Dostupna literatura o učincima levosimendanu u plućnoj hipertenziji sugerira da postoje povoljni učinci ovog lijeka i u desnostranom srčanom zatajenju, međutim ta ista literatura ne pruža adekvatne dokaze za učinak levosimendana za postojeće stanje. U tijeku je veliko kliničko istraživanje o utjecaju levosimendana na plućnu hpertenziju u bolesnika s zatajivanjem desnog srca i očuvanom funkcijom lijeve klijetke o čijim rezultatima uvelike ovise i rezultati registracije lijeka u USA.

3.5. Levosimendana u kardiokirurških bolesnika

Levosimendan se već 15-ak godina primjenjuje u kardiokirurških bolesnika zbog svojih povoljnih hemodinamski i organoprotektivnih učinaka te uspješnom poboljšavanju kongestivnih i hipoperfizijskih simptoma u AZS. Kardiokirurški bolesnici su specifični po tome što uz uznapredovalu bolest srca zbog koje se kirurški liječe i u pravilu su izloženi elektivnoj ishemiji srca i ostalih organskih sustava te intenzivnom inflamacijskom odgovoru na korištenje vantjelesnog krvotoka. Inotropni lijekovi se u njih često korite uspoređujući ih s drugim kirurškim bolesnicima. Primjenjuju se u AZS i kada se smatra da je inotropna potpora odgovarajuća.

Njegova primjena recentno je testirana u tri klinička istraživanja LICORN, CHEETAH i LEVO-CTS za stabilzaciju visoko rizičnih kardiokirurških bolesnika. Sva tri itraživanja studije su randomizirane, placebo-kontrolirane i multicentrične studije.

LICORN studija procjenjuje učinkovitost preoperativne infuzije levosimendana u smanjenju postoperativnog sindroma niskog srčanog izbačaja (LCOS) u bolesnika s niskom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula u kojih se treba provesti kirurška revaskularizacija srčanog mišića uz korištenje vantjelesnog krvotoka (30).

Studija je napravljena na kohorti od 336 pacijenata iz 13 Francuskih bolnica s EF lijeve klijetke ≤ 40%.

Profilaktička primjena levosimendana nije rezultirala manjom poslijeoperacijskom primjenom kateholamina, manjom uporabom mehaničke potpore lijevom srcu te manjom učestalosti nadomjene bubrežne terapije s zaključkom kako je profilaktički učinak levodimendana u smislu manje učestalosti LCOS izostao u ispitivane skupine bolesnika.

U CHEETAH studiji levosimendan i placebo primjenjeni su u kardiokirurgiji kod bolesnika koji su razvili postoperativni LCOS (31). Ukupno je uključeno 1000 bolesnika a primarna cilj istraživanja bila je rana ili bolnička smrtnost u vremenskom razdoblju do 30 dana liječenja. Studija je provedena u Italiji, Rusiji i Brazilu ali je prekinuta nakon što je 506 bolesnika prijavljeno. Ukupno 248 bolesmika primilo je levosimendan i 258 primilo je placebo. Nije bilo značajne razlike u 30 dana smrtnosti između dvije istraživane skupine bolesnika. Također nije bilo razlike u učestalosti nuspojava.

Specifično u istraživanju je levosimendan bio razrijeđen kao 12,5 mg u 100 ml 5% glukoze. To je u suprotnosti smjernicama o karakteristikama lijeka, prema kojem treba razrijediti bočicu Simdaxa (12,5 mg koncentrata levosimendana za intravensku primjenu). najmanje sa 250 ml 5% otopine glukoze (1:50). Postoji rizik od taloženja ako se koriste manje količine razrjeđenja i stoga izlaže pacijenta neadekvatnom doziranju.

LEVO-CTS je kliničko ispitivanje treće faze koje je sponzorirala tvrtka Tenax, koje je vodilo Sveučilište Duke (Durham), SAD. Zamišljeno je da podrži korištenje levosimendana u SAD-u i Kanadi (32).

Ispitivana populacija sastojala se od 882 bolesnika s niskim preoperativnim LVEF-om (EF ≤35%) koji su bili podvrgnuti redovitom ili hitnom kardiološkom zahvatu (CABG i/ili operacija mitralnog zaliska). Studija je provedena u 70 bolnica u Kanadi i Sjedinjenim Američkim Državama i nije pokazala statistički snažan učinak liječenja na smrtnost, na učestalost perioperativnog infarkta miokarda i potrebu za nadomjesnom terapijom bubrega.

Pacijenti liječeni levosimendanom imali su značajno manje epizoda LCOSa i potrebna im je manja inotropna podrška u 24 sata ili poslije inicijalne infuzije. Poboljšan je i srčani indeks u pacijenata liječenih lesvosimendanom. Hipotenzija i atrijalne aritmije zabilježene su kao nuspojava u obje grupe.

Posbna naknadna analiza bolesnika samo s IBS i niskom EF pokazala je da je smrtnost u kojoj je obavljena samo presadba koronarne arterije značajno manja u onoj grupi koja je koristila levosimendan, osobito pri nižim EF.

Hipoteze ispitane u sva tri istraživanja nisu potvrđene, a primarne krajnje točke nisu se značajno razlikovale između levosimendana i kontrolnih skupina bolesnika

U LEVO-CTS studiji korišenjem levosimendana zabilježena je niža stopa postoperativnog LCOSa, manja potreba za inotropnom podrškom kateholaminima i bolji interval pouzdanosti te niža smrtnost bolesnika s IBS i niskom Ef koji su profilaktički primili levosimendan.

U CHEETAH studiji zabilježeni su samo sugestivni znakovi poboljšane hemodinamike, ali je doza levosimendana u toj studiji bila manja od doze lijeka u studijama LEVO-CTS ili LICORN.

Prema podacima iz LEVO-CTS studije levosimendan može biti učinkovit i u onih bolesnika u koji su liječeni kirurškom revaskulaizacijom miokarda. Bolesnici s najnižom EF mogu imati najbolji odgovor na terapiju, međutim taj podatak nije uočen u LICORN studiji.

LICORN i CHEETAH protokoli ne daju podatke o hemodinamskom praćenju i podatak kada treba prekinuti sa inotropnim liječenjem. Veće doze lijeka mogu imati veći hemodinamski učinak, ali na štetu snažnije vazodilatacije i posljedične hipotenzije.
U pokusu LICORN inodilatori i inopresori su analizirani zajedno kao "kateholamini" bez obzira na njihov dominantni hemodinamski učinak i nisu zabilježene doze za dotične lijekove. Prema tome, ne može se isključiti mogućnost da pacijenti s teškim postoperativnim LCOS-om koji su primali visoke vrijednosti doze epinefrina i milrinona i one koje trebaju samo male doze norepinefrina drugog dana nakon operacije nisu klasificirani u istu skupinu kao "ovisne o kateholaminima".

Jedno dodatno opažanje u vezi s LEVO-CTS i LICORN studijama je da je terapija levosimendanom započela vrlo brzo neposredno prije operacije; stoga je postojalo samo kratko vrijeme tijekom kojeg bi levosimendan mogao imati bilo kakav predkondicionirajući učinak. U nekim ranijim studijama i kliničkim ispitivanjima levosimendan je primijenjen do 24 sati prije početka operacije što se danas preporučuje u bolesnika za koje se pretpostavlja da bi mogli povoljno reagirati na njegovo davanje (33, 34)

U CHEETAH ispitivanju, većina pacijenata je primila relativno niske doze levosimendana a tretirani su visokim dozama epinefrina i dobutamina. Pokazalo se da predtretman liječenja beta-mimetičkim lijekovima smanjuje inotropni učinak levosimendana in vitro i time također može smanjiti njegove koristi in vivo (35).

U sve tri studije koje su koristile levosimendan nije bilo značajnijih aritmija, rizika od hipotenzije i prijevremene smrtnosti. Studije su pokazale i potvrdile da je levosimendan najsigurniji agens u obitelji inotropa i inodilatora.

Unatoč navedenih rezultata eksperti ovog specifičnog područja medicine se slažu kako je levosimendan učinkovit i siguran inodilatator u kardiokirurških bolesnika kojeg treba primjenjivati kritično.

3.6. Levosimendan i bubrežna funkcija

Bubrežna disfunkcija vrlo je česta u pacijenata sa zatajenjem srca, a daljnje pogoršanje funkcije bubrega može se očekivati tijekom hospitalizacije zbog AZS. Dodatno razvijena bubrežno zatajivanje značajno pogoršava prognozu AZS.

Liječenje kardiorenalnog sindroma u dekompeniranom AZS vrlo je otežano zbog varijabilne patofiziologije i nedostatka specifično prilagođenih terapijskih opcija. Volumni status bolesnika, hipotenziju i uočiti pokazatelje i simptome hipoperfuzije treba provjeriti kada god je to moguće.

Inotropi se koriste za kratkoročno liječenje AZS s disfunkcijom bubrega te mogu biti posebno indicirani kako bi se izbjegla hipoperfuzija bubrega. Levosimendan, kako u akutnom zatajivanju tako i uznapredovalom zatajivanju srca, čini se kao jako dobra opcija za medikamentozno poboljšanje perfuzije bubrega ili ublažavanje bubrežne disfunkcije.

Postojeći dokazi o utjecaju levosimendana na bubrežnu funkciju ukazuju na povoljan i kontinuiran učinak u bolesnika s AZS posredovan preko povećanog srčanog minutnog volumena i povećanja protoka krvi kroz bubrrege te poboljšanja glomerularne filtracije.
Njegov utjecaj na bubrežne arterije ukazuje na činjenicu da je levosimendan lijek koji djeluje na bubrežnu arterijsku vazodilataciju i povećani protok krvi u bubregu s povećanjem brzine glomerularne filtracije (GFR) i promocijom diureze te povoljnim učincima na različite markere bubrežne funkcije (36).

Levosimendan ima i specifična zaštitna svojstva u odnosu na bubreg bubrega koja proizlaze iz antioksidativnih, antiapoptotičkih i citoptektivnih djelovanja koja se provode kroz otvaranje mitohondrijalnih o ATP ovisnih kalijevih kanala i stvaranje intrarenalnog dušičnog oksida bez utjecaja na potrošnju kisika u bubregu.

Iz svega iznesenog levosimendan može biti indiciran za kratkotrajnu primjenu u AZS s disfunkcijom bubrega kada je manifestna hipoperfuzija bubrega, osobito u onih bolesnika koji ne reagiraju povoljano na diuretsku terapiju. Također mogo bi biti inotropni lijek izbora u bolesnika s kardiorenalnim sindromom.

4. RASPRAVA

Levosimendan je lijek koji stabilizira vezu Ca^{2+}-troponin C i na taj način uzrokuje snažan inotropni učinak bez mijenjanja unutarstanične koncentracije Ca^{2+} i povećanja potrošnje kisika u miocitima, a djelujući na K_{ATP} ovisne kanaliće glatkih mišića krvnih žila ostvaruje vazodilatacijski učinak na perifernom žilju. Svojim djelovanjem na mitohondrijske K_{ATP} kanaliće u miocitima i drugim organima osvaruje svoje kardioprotektivno i klinički relevantno renoprotektivno djelovanje.

Lijek je izbora u bolesnika s de novo AZS ili u akutizaciji kroničnog zatajivanja srca te u kirururških bolesnika s uznapredovalom IBS i oslabljenom EF koji se liječe kirurškom revaskularizacijom ili nekim drugim većim i rizičnijim nekardiokirurškim zahvatom. Njegov snažan i produžen povoljan učinak na srce i cirkulaciju osobito dolazi do izražaja u bolesnika koji su pri AZS razvili i bubrežnu disfunkciju, a k tome nepovoljno reagiraju na diuretsku terapiju. Učinkovit je u smanjenju simptoma AZS, umanjuje dispneju i patnju bolesnika. Njegov učinak ne umanjuju beta blokatori kao što je to u drugih adrenergijskih inotropa te se preporučuje u bolesnika koji su na kroničnoj sustavnoj terapiji navedenim lijekovima. Njegova primjena nije povezana s većom dugoročnom smrtnosti kao što je to s situacija s drugim inotropnim lijekovima te je stoga lijek izbora u bolesnika koji imaju indikaciju za medikamentoznu inotropnu potporu. Može se kombinirati i s drugim vazoaktivnim i inotropnim lijekovima. Ima siguran profil i njegova primjena nije povezana s nizom nepovoljnih učinaka na srce kao što je aritmogenost, povećana apoptoza miocita, ishemijsko oštećenje te remodeliranje miokarda karakteristično za druge inotropne lijekove. Levosimendan se od ostalih inotropnih lijekova ne razlikuje samo po povoljnom akutnom utjecaju na srce već i po svom produženom djelovanju zbog učinka svog aktivnog metabolita koji može trajati i 7-10 dana nakon 24 infuzije. Najčešće se primjenjuje bez bolus doze, a ponekad i preventivno 24 sata prije veće kardijalne ili nekardijalne operacije u rizičnih bolesnika. Učinak levosimendana

dozno je ovisan, a očituje se u povećanju srčanog izbačaja, udarnog volumena i frekvencije srca, a istovremeno smanjuje punjenje desnog i lijevog srca uz sniženje plućne i ukupne žilne rezistencije. Njegov snažan vazodilatacijski učinak uz poboljšanje rada srca uzrokuje bolju perfuziju udaljenih organa te smanjuje njihovu disfunkciju. Brzo i učinkovito snizuje razinu natriuretskih peptida te na taj način dokazuje manji stres srca.

Sveukupno djelovanje sugerira da levosimendan može imati niz povoljnih učinaka na bolesnike u AZS bez pogoršanja njihove prognoze, suprotno nego što je to slučaj s adrenergijskim inotropima koji djeluju samo kao stimulatori srca. Navedeno ga svrstava u grupu lijekova koji se u selekcionirane grupe bolesnika može rano pri prijemu i repetitivno primjenjivati s ciljem smanjenja simptomatologije, skraćenja boravka u bolnici i smanjenja učestalosti bolničkog liječenja kao što je to u bolesnika s uznapredovalim kroničnim zatajivanjem srca. Njegovo produženo djelovanje u ove skupine bolesnika je od osobitog značenja.

Upotrebljava se s pažnjom kao i svaki drugi hemodinamski aktivan lijek uz osobitu pažnju s bolesnicima čiji je sustavni sitolički tlak < 100 mm Hg ili dijastolički < 60 mm Hg ili u onih u kojih postoji rizik od hipotenzije.

Od 2000. godine kad je prvi put registriran, pa sve do danas, levosimendan se zahvaljujući svojoj učinkovitosti koristi u bolesnika s AZS s ishemijskom bolesti srca i nižom EF, u bolesnika s kliničkom slikom kardiogenog šoka te u kardiokirurških bolesnika.

Levosimendan bi mogao biti alternativni inotropni lijek tijekom OPCABG operacijskog zahvata-izvantjelesnog krvotoka zbog svog antiishemijskog učinka i kardioprotektivnog učinaka (37).

Činjenica da je u recentnim velikim kliničkim istraživanjima u kardiokirurških bolesnika izostao njegov protektivan utjecaj na bolje preživljavanje ne umanjuje njegove ostale

korisne učinke na srce i cirkulaciju te u konačnici i neutralan utjecaj na smrtnost koji se izjednačava s djelovanjem vazodilatatora u bolesnika s AZS.

U navedenim studijama levosimendan se pokazao siguran u bolesnika koji su liječeni kardiokirurškim zahvatom i koji k tome imaju nisku LVEF, a koji su povećanog rizika za razvoj postoperativnog LCOS.

Postoji još nekoliko situacija u kojima je levosimendan predložen kao potencijalni izbor inotropnog lijeka u odnosu na klasične inotrope: kardiogeni šok i odvajanja bolesnika od veno-arterijskog ECMO-a (38). Pri primjeni u kardiogenom šoku smanjuje primjenu ostalih kateholamina što može imati povoljan učinak na ishod liječenja. Dozu levosimendana u navedenom kliničkom entitetu treba pažljivo titrirati, bez bolusa, kako bi se smanjio hipotenzivni učinak, a pri tome osigurao zadovoljavajući inotropni i kardioprotektivni učinak. Neobično je važno za primjenu inotropnog lijeka i njegovu učinkovitost, pa tako i levosimendana, primjeniti ga u bolesnika u kojeg se može pratiti njegovo pozitivno djelovanje kroz bolji rad srca i cirkulacije jer u suprotnom imamo samo eventualne nepovoljne ili nepoželjne učinke lijeka.

5. ZAKLJUČCI

1. Levosimendan je inotropni lijek izbora u bolesnika s AZS zbog niza povoljnih utjecaja na srce, sustavnu cirkulaciju, protok krvi kroz bubrege i glomerularnu filtraciju te produženog djelovanja i 7-10 dana nakon 24 satne infuzije.

2. Najčešće se primjenjuje u kontinuiranoj 24 satnoj infuziji, u hipotenzivnih bolesnika bez bolus doze, a u slučaju planirane ishemije srca može i preventivno 24 sata prije operacije.

3. Njegova akutna primjena preporučuje se u bolesnika s *de novo* AZS ili u dekompenziranom kroničnom zatajivanju srca. U bolesnika s uznapredovalim kroničnim zatajivanjem srca repetitivna primjena poboljšava simptome venske kongestije i sustavne hipoperfuzije te skraćuje i smanjuju učestalost bolničkog liječenja.

4. Jedini je inotropni lijek čija primjena ne pogoršava dugoročnu prognozu liječenja bolesnika s AZS.

5. Levosimendan ostvaruje inotropni učinak bez povećanja potrošnje kisika u miocitima te stoga nema niz nepovoljnih utjecaja koja ostvaruju drugi adrenergijski lijekovi kao što je pogoršanje ishemijsko-reperfuzijskog oštećenja miokarda.

6. Beta blokatori ne umanjuju učinkovitost levosimendana te se preporučuju u bolesnika s AZS koji u kroničnoj terapiji IBS ili kroničnog zatajivanja srca koriste spomenute lijekove.

7. Levosimendan se preporučuje u bolesnika s kardiogenim šokom budući popravlja funkciju srca i smanjuje potrebe za dodatnim kateholaminima.

8. U akutnom koronarnom sindromu, u elektivnoj ishemiji srca pri IBS i niskom EF, akutnom zatajivanju srca pri IBS preporučuje se zbog svog specifičnog kardioprotektivnog djelovanja kako bi se ograničio gubitak miocita i poboljšala funkcija srca.

9. Primjenjen u bolesnika s kardio-renalnim sindromom smanjuje kongestiju i poboljšava funkciju bubrega.

10. U zatajivanju desnog srca kombinirano s plućnom hipertenzijom ima niz povoljnih hemodinamskih učinaka čime sveukupno značajno i produženo poboljšava rad desnog srca i smanjuje plućnu hipertenziju.

11. U kardiokirurških i nekardiokirurških bolesnika preporučuje se preventivna primjena levosimendana u uznapredovaloj ishemijskoj bolesti srca s niskom istisnom frakcijom srca.

12. Zbog svojih povoljnih i produženih hemodinamskih učinaka bez pogoršanja prognoze preporučuje se u bolesnika kod odvajanja od kratkotrajne, vantjelesne mehaničke potpore radu srca i pluća.

13. Osim dobrobiti za bolesnike koje donosi njegova primjena zbog još uvijek visoke cijene lijeka, preporučuje se pažljivo i kritički razmotriti njegovo davanje te trošak korištenja lijeka usporediti s mogućim direktnim i indirektnim uštedama u zdravstvenom sustavu u skupina bolesnika gdje se ne primjenjuje kao „life saving“ metoda liječenja.

6. SAŽETAK

U ovom preglednom radu prikazana su najnovija saznanja o primjeni levosimendana, novijeg inodilatacijskog lijeka koji svojim djelovanjem ne povećava potrošnju kisika u srčanom mišiću i ne pogoršava ishemiju miokarda. Njegova primjena preporučuje se u svih bolesnika s de novo zatajivanjem srca (AZS) i akutizacijom kroničnog zatajivanja praćenog hipotenzijom i sustavnom hipoperfuzijom. Repetitivno se daje u bolesnika s uznapredovalim kroničnim zatajivanjem srca radi olakšavanja kogestivnih i hipoperfizijskih simptoma te manje učestalosti bolničkog liječenja. U kardiokirurških bolesnika primjenjuje se u onih s uznapredovalom ishemijskom bolesti srca i sniženom istisnom frakcijom srca (EF $\leq$ 40%) te za prevenciju i liječenje sindroma niskog srčanog izbačaja. U kardiogenom šoku poboljšava funkciju srca i smanjuje potrebu za kateholaminima. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom zbog svog inotropnog i kardioprotektivnog djelovanja limitira gubitak miocita i poboljšavaju rad srca. U kardiorenalnom sindromu smanjuje kongestiju bubrega i poboljšava krvni protok kroz bubrege i glomerularnu filtraciju. Koristi se i u zatajivanju desnog srca osobito povezanog s plućnom hipertenzijom.

Hemodinamski učinci levosimendana, poboljšanje kontraktilnosti miokarda i vazodilatacijski učinak, su dozno ovisni, a zbog djelovanja aktivnih metabolita ima produžen učinak, 7-10 dana nakon 24 infuzije. Povoljno djeluje i na srce u bolesnika koji su na kroničkoj terapiji beta blokatorima.

Zbog svojih hemodinamskih svojstava te sigurnosnog profila danas se preporučuje češća zamjena tradicionalnih inotropa s levosimendanom. Za razliku od svih raspoloživih inotropnih lijekova njegova primjena nije povezana s lošijom prognozom karakterističnom za adrenergijske inotropne lijekove.

7. SUMMARY

In this review work are presented the latest findings of the use of levosimendan, a newer inodilation drug that by its action does not increase the consumption of oxygen in the heart muscle and does not worsen the myocardial ischemia. Its use is recommended to all patients with de novo acute heart failure (HF) and acute exacerbation of the chronic HF followed by hypotension and systemic hypoperfusion. It is repeatedly given to patients with advanced chronic HF in order to relieve cognitive and hypoperfusion symptoms and also result with less frequent hospital treatment. To cardiac surgery patients, it is applied to those with advanced ischemic heart disease and a reduced heart ejection fraction (EF $\leq$ 40%) and for the prevention and treatment of low heart output syndrome. In cardiogenic shock, it improves heart function and reduces the need for catecholamines. In patients with acute coronary syndrome due to its inotropic and cardioprotective action, it limits the loss of myocytes and improves heart function. In cardio-renal syndrome, it reduces kidney congestion and improve blood flow through the kidneys and increase glomerular filtration. Levosimendan is also used in right HF, especially when associated with pulmonary hypertension. The hemodynamic effects of levosimendan, increased heart contractility and vasodilatation are dose-dependent. Due to the action of the active metabolites, it has an prolong effect of 7-10 days after 24 infusion. Its beneficial effect on the heart is expressed also to the patients on chronic therapy with beta blockers.

Due to its haemodynamic properties and safety profile, levosimendan should recently considered more often as a alternative to traditional inotropes. Unlike to all available inotropic drugs, its clinical application is least likely to worsen prognosis characteristically for adrenergic inotropic drugs.

8. LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2016;18:891–975.
2. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ i sur. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. NEJM 1991;325:1468–75.
3. Tariq S, Aronow WS. Use of Inotropic Agents in Treatment of Systolic Heart Failure. Int J Mol Sci 2015; 16(12):29060-29068.
4. Francis GS, Bartos JA, Adatya S. Inotropes. JACC 2014; 63(20):2069-2078.
5. https://en.wikipedia.org/wiki/Levosimendan, zadnji posjet 14. lipnja 2019.
6. Nieminen MS, Pollesello P, Vajda G. i sur. Effects of Levosimendan on the Energy Balance: Preclinical and Clinical Evidence.
   J Cardiovasc Pharmacol, 2009; 53(4):302–310.
7. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. Drugs 2001;61:613-27.
8. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A i sur. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effect. J Clin Pharm Ther 2013;38:341–349.
9. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. JACC 2004;43:2177-2182
10. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K^+channels and their role in cardioprotection. Circ Res. 2004;94:420-32.
11. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on renal blood flow, glomerular filtration rate, renal oxygen consumption and oxygenation after cardiac surgery: a randomized controlled study.
    Crit Care Med 2013;41(10):2328-2335.
12. Kivikko M, Antila S, Eha J. i sur. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during na extended infusion in patients with severe heart failure. J Clin Pharmacol. 2002;42:43-51.
13. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LMA i sur. Levosimendan: current data, clinical use and future development. Heart Lung Vessel 2013;5(4):227-245.
14. Antila S, Soundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. Clin Pharmacokinet 2007;46(7):535-552.

15. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G i sur. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. JACC 2000;36:1903-1912.
16. Kasikcioglu HA, Cam N. A review of levosimendan in the treatment of heart failure. Vasc Health Risk Manag 2006;2(4):389-400.
17. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A i sur. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47(10):1251-1256.
18. Antila S, Eha J, Heinpalu M i sur. Haemodynamic interactions of a new calcium sensitizing drug levosimendan and captopril.
Eur J Clin Pharmacol 1996;49(6):451-458.
19. Harjola VP, Giannakoulas G, Lewinski D i sur. Use of levosimendan in acute heart failure. Eur Heart J Suppl 2018;20(dodatak I):I2-I10.
20. Nohria A, Tsang SW, Fang JC i sur. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure.
JACC 2003;41:1797-1804.
21. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. Eur J Heart Fail 2005;7:323-331.
22. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R i sur. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. Intensive Care Med 2011;37(2):290-301.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013;128:240-327.
24. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P i sur. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail 2015;17:544–558.
25. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C i sur. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. Intensive Care Med 2016;42:147-163.

26. Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solál A i sur. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: a review and expert consensus opinion. Int J Cardiol 2016;218:150-157.
27. Galie N, Humbert M, Vachiery JL i sur. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015;46:903-975.
28. Jiang R, Zhao QH, Wu WH i sur. Efficacy and safety of a calcium sensitizer, levosimendan, in patients with right heart failure due to pulmonary hypertension. Clin Respir J 2018;12:1518-1525.
29. Kleber F, Bollmann T, Borst M i sur. Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study. J Clin Pharmacol 2009;49:109-115.
30. Cholley B, Caruba T, Grosjean S i sur. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: the LICORN randomized clinical trial. JAMA 2017;318:548-556.
31. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G i sur. CHEETAH Study Group. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. N Engl J Med 2017;376:2021-2031.
32. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S i sur. LEVO-CTS Investigators. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. N Engl J Med 2017;376:2032-2042.
33. Levin R, Degrange M, Del Mazo C i sur. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. Exp Clin Cardiol 2012;17:125-130.
34. Leppikangas H, Järvelä K, Sisto T i sur. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. Br J Anaesth. 2011;106:298-304.

35. Bonios MJ, Terrovitis JV, Drakos SG i sur. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. Int J Cardiol 2012;159:225-229.
36. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC i sur. Renal effects of levosimendan: a consensus report. Cardiovasc Drugs Ther 2013;27:581-590.
37. Zacharias A, Habib RH, Schwann TA i sur. Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting. Circulation 2004;109:1489-1496.
38. Affronti A, di Bella I, Carino D i sur. Levosimendan may improve weaning outcomes in venoarterial ECMO patients. ASAIO J 2013;59(6):554-557.

ŽIVOTOPIS

Goran Žikić rođen je u Rijeci, 26. travnja 1989. godine. Osnovnu školu završio je u „Osnovnoj školi Kraljevica“ 2004. godine. Iste godine upisuje smjer opće gimnazije srednje škole „Gimnazija Andrije Mohorovičića“ u Rijeci te je završava 2008. godine. Sve razrede osnovne i srednje škole završava s odličnim uspjehom.

Akademske godine 2008./2009., kao redovni student upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci te obveze završava 2018./2019.

Od stranih jezika govori engleski, a u srednjoj školi četiri je godine učio talijanski jezik, te tri godine francuski jezik.