



Levosimendan kod dece sa najtežom formom kongestivne srčane insuficijencije refraktarnom na dobutamin/milrinon

Levosimendan treatment of severe acute congestive heart failure refractory to dobutamine/milrinone in children

Sergej Prijić, Sanja Rakić, Ljubica Nikolić, Bosiljka Jovičić, Mila Stajević,
Vladislav Vukomanović, Jovan Košutić

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd,
Odeljenje za kardiologiju i kardiohirurgiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Levosimendan predstavlja novu klasu kardiotoničnog agensa koji proizvodi pozitivni inotropni efekat povećanjem senzitivnosti kontraktilnih proteina na kalcijum bez povećanja potrošnje kiseonika u miokardu, posebno kod nezadovoljavajućeg odgovora na standardnu antikongestivnu terapiju. Otvaranjem ATP senzitivnih kanala za kalijum dolazi do vazodilatacije sa smanjenjem i *preload*-a i *afterload*-a (volumno opterećenje i opterećenje pritiskom). Zbog dugog poluživota, njegovo delovanje je produženo na 7–9 dana nakon 24-satne infuzije. **Prikaz bolesnika.** Retrospektivna analiza medicinske dokumentacije obuhvatila je tri bolesnika, starosti 2, 15 i 17 godina, sa prethodno registrovanim srčanim oboljenjem i teškom formom akutne kongestivne srčane insuficijencije refraktarnom na punu standardnu antikongestivnu terapiju. Srčana senka na radiografiji bila je uvećana, sa prosečnim kardiotorakalnim indeksom 0,65. Ehokardiografski, registrovana je značajna dilatacija leve komore (z-skor pojedinačnih bolesnika bio je 2,6; 4,1; 4,0) uz oslabljenu kontraktilnost, sa smanjenom ejakcionom frakcijom (EF – 27, 25 i 35%), frakcionim skraćanjem (FS – 13, 11 i 15%) i udarnim volumenom (UV – 40, 60, 72 mL/m²). Pri prijemu bolesnika ordinirana je puna standardna terapija za tešku formu akutne srčane insuficijencije

koja je podrazumevala i kontinuiranu intravensku primenu dobutamina i milrinona. S obzirom na neadekvatno poboljšanje, nakon nekoliko dana u terapiju je uveden levosimendan 24-časovnom kontinuiranom infuzijom u dozi od 0,1 µg/kg/min, uz prekid prethodne inotropne stimulacije. Primenjena terapija dovela je do značajnog kliničkog poboljšanja, kao i poboljšanja ehokardiografskih parametara (EF – 42, 34 i 44%; FS – 21, 16 i 22% i UV – 59, 82, 93 mL/m²). Takođe, zapaženo je i poboljšanje hemodinamskih parametara sa sniženjem srčane frekvencije sa inicijalnih 134–138 otkucaja u minutu na frekvenciju koja je kod svih obolelih bila ispod 120 otkucaja u minutu i sa normalizacijom acidobaznog statusa. Nisu registrovane značajne promene u dimenziji leve komore. **Zaključak.** Početni rezultati pokazuju da primena levosimendana može da dovede do značajnog kliničkog, hemodinamskog i ehokardiografskog poboljšanja kod dece sa najtežom formom akutne kongestivne srčane insuficijencije koja ne reaguju na primenjenu punu standardnu intravensku antikongestivnu terapiju. Prema našim saznanjima, ovo su prvi pedijatrijski bolesnici u našoj zemlji kod kojih je primenjen levosimendan.

Ključne reči:

fosfodiesteraze, inhibitori; srce, insuficijencija; deca; hemodinamika; lečenje, ishod.

Abstract

Introduction. Levosimendan is a novel positive inotropic agent which, improves myocardial contractility through its calcium-sensitizing action, without causing an increase in myocardial oxygen demand. Also, by opening ATP-sensitive potassium channels, it causes vasodilatation with the reduction in both afterload and preload. Because of the long half-life, its effects last for up to 7 to 9 days after 24-hour infusion. **Case report.** We presented three patients 2, 15 and 17 years old. All the patients had severe acute deterioration of the previously diagnosed chronic heart failure (dilatative cardiomyopathy; univentricular heart with bidirectional Glenn

anastomosis and restrictive bulboventricular foramen; bacterial endocarditis on artificial aortic valve with severe stenosis and regurgitation). Signs and symptoms of severe heart failure, cardiomegaly (cardio-thoracic index 0.65) and left ventricular dilatation (end-diastolic diameter z-score 2.6; 4.1 and 4.0) were confirmed on admission. Also, myocardial contractility was poor with ejection fraction (EF – 27%, 25%, 35%), fractional shortening (FS – 13%, 11%, 15%) and stroke volume (SV – 40, 60, 72 mL/m²). The treatment with standard intravenous inotropic agents resulted in no improvement but in clinical deterioration. Thus, standard intravenous inotropic support was stopped and levosimendan treatment was introduced. All the patients received a

continuous 24-h infusion 0.1 µg/kg/min of levosimendan. In a single patient an initial loading dose of 11 µg/kg over 10 min was administered, too. Levosimendan treatment resulted in both clinical and echocardiography improvement with the improved EF (42%, 34%, 44%), FS (21%, 16%, 22%) and SV (59, 82, 93 mL/m²). Hemodynamic improvement was registered too, with the reduction in heart rate in all the treated patients from 134–138 bpm before, to less than 120 bpm after the treatment. These parameters were followed by the normalization of lactate levels. Nevertheless, left ventricular end-diastolic diameter did not change after the levosimendan treatment. **Conclusion.** Our

initial experience demonstrates that administration of levosimendan in patients with severe chronic heart failure not responsive to standard intravenous inotropic treatment might result in a significant clinical and hemodynamic improvement and that, in selected patients, it might be life saving. According to our best knowledge patients presented are the first pediatric patients treated with levosimendan in our country.

Key words:
phosphodiesterase inhibitors; hart failure; child; hemodynamics; treatment outcome.

Uvod

Levosimendan predstavlja novu klasu kardiotioničnih agenasa koji proizvode pozitivan inotropni efekat povećanjem senzitivnosti kontraktilnih proteina na kalcijum¹. Za razliku od drugih inotropnih agenasa (beta agonisti, inhibitori fosfodiesteraze, inhibitori Na-K pumpe) levosimendan ne izaziva povećanje koncentracije kalcijuma u ćeliji. Poznato je, međutim, da porast intraćelijske koncentracije kalcijuma aktivira intraćelijske mehanizme koji na kraju dovode do smrti ćelije bilo putem miocitolize ili apoptoze^{1,2}. Osim što povećava snagu kontrakcije srčanog mišića, ovaj lek smanjuje potrošnju kiseonika i omogućava normalnu ventrikularnu relaksaciju³⁻⁶. U glatkim mišićima krvnih sudova otvara ATP senzitivne kalijumske kanale, čime dovodi do vazodilatacije arterijskih i venskih krvnih sudova, te tako redukuje postopterećenje – opterećenje pritiskom (*afterload*) i predopterećenje – opterećenje volumenom (*preload*)⁷. Takođe, izaziva i vazodilataciju koronarnih arterija i na taj način povećava perfuziju srčanog mišića.

Levosimendan se primenjuje u kontinuiranoj intravenoskoj infuziji u dozi 0,05–0,2 µg/kg/min tokom 24 časa. I dalje ne postoje usaglašeni stavovi o primeni udarne doze leka (6–24 µg/kg tokom 10–60 min), kao ni o prekidu (tj. smanjenju) primene druge inotropne stimulacije^{2,3,5}. Ako se lek ordinira u terapijskim dozama, dolazi do stvaranja aktivnog metabolita koji proizvodi sličan hemodinamski efekat, uz održavanje dejstva tokom 7–9 dana nakon prekida 24-časovne infuzije². Maksimalna koncentracija aktivnog metabolita u krvi dostiže se nakon 48 časova.

Najznačajniji neželjeni efekti primene levosimendana su poremećaji srčanog ritma, tahikardija, hipotenzija i hipokalijemija, a lek je kontraindikovano kod bolesnika sa teškom renalnom i hepatičkom insuficijencijom. Dodatni oprez potreban je kod bolesnika sa produženim korigovanim QT intervalom². Pre primene leka neophodno je korigovati eventualnu hipokalijemiju i hipovolemiju a, takođe, potrebno je učiniti adekvatnu kontrolu eventualnih životno ugrožavajućih aritmija. Tokom primene leka neophodna je stalna kontrola vitalnih parametara. Ipak, studije učinjene kod dece sa akutnom srčanom insuficijencijom ukazuju da je levosimendan relativno bezbedan lek^{5,8,9}.

Prikaz bolesnika

Prikazali smo retrospektivnu analizu ishoda lečenja tri bolesnika sa teškom akutnom srčanom insuficijencijom (SI), kojima je ordiniran levosimendan nakon nezadovoljavajućeg odgovora na punu standardnu antikongestivnu terapiju koja je podrazumevala i kontinuiranu vensku primenu dobutamina i milrinona.

Sva tri bolesnika imala su teško akutno pogoršanje prethodno kompezovane hronične SI. Osnovna bolest kod prvog bolesnika bila je dilatativna kardiomiopatija, kod drugog jednokomorsko srce sa bidirekcionom Glenovom anastomozom i restriktivnim bulboventrikularnim otvorom, a kod trećeg bolesnika bakterijski endokarditis veštačkog aortnog zaliska. Prvi bolesnik imao je III, a druga dva obolela imala su IV stepen SI prema NYHA (*New York Heart Association*) klasifikaciji (tabela 1). Kod bolesnika bili su ispoljeni uobi-

Tabela 1

Karakteristike tri bolesnika koji su lečeni levosimendanom (L)

Parametri	Bolesnik 1	Bolesnik 2	Bolesnik 3
Godine	15	2	17
Pol	muški	muški	muški
Telesna masa (kg)	92	10	55
Uzrok srčane insuficijencije	kardiomiopatija	jednokomorsko srce	endokarditis
NYHA klasifikacija	III	IV	IV
Ejekciona frakcija (pre i posle L)	27% / 42%	25% / 34%	35% / 44%
Frakciono skraćivanje (pre / posle L)	13% / 21%	11% / 16%	15% / 22%
Udarni volumen (pre / posle L)	83 / 124 mL	30 / 41 mL	117 / 152 mL
	40 / 59 mL/m ²	60 / 82 mL/m ²	72 / 93 mL/m ²
Endijastolni prečnik (pre / posle L)	74 / 73 mm	52 / 52 mm	79 / 80 mm
	2,6 / 2,5 z-skor	4,1 / 4,1 z-skor	4,0 / 4,1 z-skor

NYHA – New York Heart Association

čajeni znaci i simptomi SI: tahikardija, tahipneja, dispneja, ortopneja, respiratorna insuficijencija, hipotenzija i produženo kapilarno punjenje. Uz navedeno, registrovani su i znaci kongestije: povećanje telesne mase, edemi, ascites i hepatomegalija. Kod svih bolesnika zapažena je slabost, malaksalost i konfuzija. Uprkos primeni pune standardne antikongestivne terapije, simptomi i znaci teške SI pogoršavali su se sa pretećim smrtnim ishodom.

Prvi bolesnik, muškog pola, star 15 godina, imao je dilatativnu kardiomiopatiju. Usled nepridržavanja preporučenog higijensko-dijetetskog režima kod dečaka je, tokom kardiološkog praćenja, zabeležena izražena gojaznost sa indeksom telesne mase od $30,9 \text{ kg/m}^2$. U dva navrata registrovana je dekompezacija, koja je uspešno sanirana milrinonom i dobutaminom. Međutim, treća epizoda dekompezacije bila je refraktarna na dejstvo standardne inotropne stimulacije zbog čega je primenjen levosimendan.

Drugi bolesnik, star dve godine, imao je srčanu manu tipa jednokomorskog srca sa bidirekcionom Glenovom anastomozom i restriktivnim bulboventrikularnim otvorom. Nakon učinjene operacije proširenja restriktivnog defekta međukomorske pregrade, tokom prolongiranog dvonedelnog postoperativnog toka registrovan je težak poremećaj sistolne i dijastolne funkcije leve komore sa IV stepenom SI prema NYHA klasifikaciji i nemogućnošću odvajanja od mehaničke ventilacije.

Treći bolesnik, star 17 godina, neredovno kontrolisan, imao je neprepoznato zapaljenje veštačkog aortnog zaliska (*Medtronic Freestyle*), ugrađenog pet godina ranije, sa sledećom teškom aortnom insuficijencijom i terminalnom SI. Kliničkim nalazom dominirala je izrazita sinusna tahikardija (200/min), a ultrazvučnim pregledom izrazito povećan enddijastolni prečnik leve komore od 79 mm (z-skor 4,0). Iako su hemokulture bile sterilne, na osnovu ultrazvučnog pregleda izražena je sumnja na bakterijski endokarditis aortnog zaliska, koja je potvrđena tokom operacije. Bakteriološkim nalazom potvrđen je uzročnik infekcije – *Streptococcus viri-*

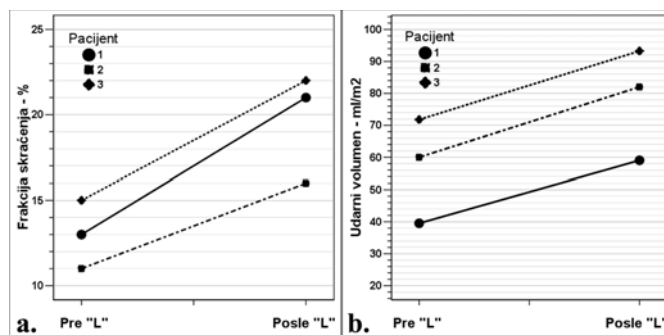
dans.

Dilatacija srčanih šupljina registrovana je kod svih bolesnika ehokardiografskim pregledom, kao i radiografski (kardiorakalni indeks 0,65). Ehokardiografski, takođe, registrovana je i oslabljena kontraktilnost miokarda leve komore sa smanjenom ejskcionom frakcijom (EF), frakcionim skraćanjem (FS) i udarnim volumenom (UV) (tabela 1).

Pri prijemu bolesnika ordinirana je standardna terapija za SI (milrinon $0,5\text{--}0,75 \text{ }\mu\text{g/kg/min}$, dobutamin/dopamin $8\text{--}12 \text{ }\mu\text{g/kg/min}$, digoksin $5 \text{ }\mu\text{g/kg/dan}$, furosemid $1\text{--}3 \text{ mg/kg/dan}$, spironolakton $0,7\text{--}2 \text{ mg/kg/dan}$). S obzirom na to da je u narednih nekoliko dana registrovano kliničko pogoršanje, levosimendan je uveden u terapiju uz prekid prethodne inotropne stimulacije milrinonom i dobutaminom/dopaminom, uz napomenu da su kod trećeg bolesnika tokom primene levosimendana ordinirane male doze inotropa (40% vrednosti početnih doza). Lek je primenjen kontinuiranom 24-časovnom intravenoskom infuzijom u prosečnoj dozi od $0,1 \text{ }\mu\text{g/kg/min}$. Kod trećeg bolesnika, prethodno je primenjena udarna doza od $11 \text{ }\mu\text{g/kg}$ tokom 10 minuta. Po obustavljanju terapije levosimendanom u trodnevnom periodu, primenjivana je prethodna inotropna stimulacija milrinonom, dok je terapija dobutaminom/dopaminom kod svih bila prekinuta.

Na primenjenu terapiju registrovano je poboljšanje ehokardiografskog nalaza u proseku pet dana po prestanku primene leka. Naime, kontraktilnost leve komore nakon primene levosimendana bila je značajno bolja sa poboljšanjem EF, FS i UV (slika 1 a, b; tabela 1). Međutim, poboljšanje enddijastolnog prečnika leve komore nije registrovano.

Uporedo sa poboljšanjem ehokardiografskog nalaza, nakon primene levosimendana, zapaženo je i poboljšanje hemodinamskih parametara, sa značajnim smanjenjem srčane frekvencije kod svih bolesnika, kao i sa delimičnim povećanjem srednjeg arterijskog pritiska kod 2/3 bolesnika (tabela 2). Naime, pri primeni standardne inotropne stimulacije registrovano je kliničko pogoršanje s povećanjem srčane fre-



Sl. 1 – a) Vrednosti frakcionog skraćanja; b) udarnog volumena pre i posle primene levosimendana (L)

Tabela 2
Srčana frekvencija (SF) i srednji arterijski pritisak (SAP) kod bolesnika lečenih levosimendanom (L)

Parametri	Bolesnik	Pre primene L		Tokom primene L		Posle primene L	
		dani -4 do -1	dan -1 do 0	dan 0 do 1	dan 1 do 2	dani 2 do 10	
SF (min)	1	112 ± 17	134 ± 6	132 ± 8	117 ± 9	105 ± 9	
	2	131 ± 8	138 ± 6	135 ± 9	131 ± 9	119 ± 14	
	3	138 ± 6	135 ± 5	113 ± 13	104 ± 6	118 ± 11	
SAP (mmHg)	1	84 ± 6	80 ± 6	89 ± 5	83 ± 13	91 ± 6	
	2	76 ± 8	76 ± 8	69 ± 9	65 ± 11	80 ± 9	
	3	76 ± 3	61 ± 11	52 ± 4	51 ± 6	55 ± 5	

kvencije do prosečne vrednosti za pojedinačne bolesnike, koja je iznosila 134–138 otkucaja u minutu i smanjenjem srednjeg artrijskog pritiska do prosečne vrednosti od 61 do 80 mmHg, a koji su registrovani dan pre uvođenja levosimendana (dan -1 do 0). Tokom primene leka neželjena tahikardija nije registrovana. Naprotiv, na dan primene levosimendana (dan 0 do 1) došlo je do smanjenja srčane frekvencije sa dodatnim padom narednog dana po primenjenoj terapiji (dan 1 do 2). Tendencija stabilizacije srčane frekvencije održavala se u narednih 7–8 dana (dani 2 do 10), kada je kod svih bolesnika prosečna frekvencija iznosila manje od 120/min, što predstavlja značajno poboljšanje u odnosu na dan pre primene leka. Za razliku od srčane frekvencije, značajno poboljšanje srednjeg arterijskog pritiska registrovano je samo kod prvog bolesnika, dok je kod drugog to poboljšanje bilo delimično, ali uz normalizaciju nivoa laktata sa početna 2,2 mmol/L na konačna 1,4 mmol/L. Kod trećeg obolelog, nakon primene levosimendana zabeleženo je sniženje pritiska uprkos kliničkom poboljšanju i poboljšanju udarnog volumena. Naime, kod ovog bolesnika sniženje srednjeg arterijskog pritiska sa 61 na 52 mmHg tokom primene leka koincidiralo je sa smanjenjem diureze sa vrednosti 1,7 mL/kg/h na 1,1 mL/kg/h. Međutim, nakon delimičnog poboljšanja srednjeg arterijskog pritiska na prosečnu vrednost od

55 mmHg registrovano je i povećanje urinarnog *output*-a do nivoa 3 mL/kg/h, kao i regulacija metaboličke acidoze sa smanjenjem acidobaznog ekscesa sa početnih -12 na konačna -2 mmol/L.

Kod svih bolesnika, uočeno je i značajno kliničko poboljšanje uporedo sa poboljšanjem hemodinamskih i ehokardiografskih parametara. Pre primene levosimendana jedan bolesnik imao je III stepen SI prema NYHA klasifikaciji, dok su dva bolesnika imala IV stepen SI sa pretećim smrtnim ishodom. Po primeni leka, kod svih obolelih registrovano je poboljšanje za jedan stepen prema NYHA klasifikaciji SI. Tako, kod bolesnika sa jednokomorskim srcem, bidirekcionom Glenovom anastomozom i restriktivnim bulboventrikularnim otvorom tokom prolongiranog dvonedelnog postoperativnog toka učinjen je bezuspešan pokušaj da se uz primenu pune standardne antikongestivne terapije postigne odvajanje od asistiranog mehaničke ventilacije. Dva dana nakon primene levosimendana registrovano je značajno poboljšanje cirkulatorne i respiratorne funkcije, što je omogućilo odvajanje bolesnika od aparata za veštačku ventilaciju.

Prema našim saznanjima, ovo su prvi slučajevi primene levosimendana kod dece u našoj zemlji, dok su u literaturi objavljene svega tri retrospektivne studije o upotrebi ovog leka u pedijatrijskoj populaciji (tabele 3, 4)^{5,8,9}.

Tabela 3

Najvažniji aspekti kliničkih studija o primeni levosimendana u pedijatrijskoj populaciji

Studije	Broj bolesnika (n)	Godine	Karakteristike bolesnika	Doza levosimendana		Preživljavanje	
				udama (10 min)	održavanje (24 h)	rano	kasno
Egan i sar. ⁵ , (2006)	19	3	USM-OP (6) USM-PO (13)	12 µg/kg	0,1 µg/kg/min	15/19	12/19
Namachivayam i sar. ⁸ , (2006)	15	3	HSI (7) ASI (8)*	6-12 µg/kg	0,1** µg/kg/min	10/15	7/15
Osthaus i sar. ⁹ , (2009)	7	1 mesec	USM-OP HSI (1)	12 µg/kg	0,2 µg/kg/min	7/7	–
Prijić i sar, (ovaj rad)	3	2–17	ASI (2)*	11 µg/kg [§]	0,1 µg/kg/min	3/3	3/3

* od navedenog broja 1/2 su bili bolesnici sa urođenim srčanim manama i akutnom srčanom insuficijencijom (SI) posle učinjene kardiohirurške intervencije; § udarna doza je primenjena kod trećeg bolesnika; ** dva bolesnika dobijala su dozu održavanja od 0,05 µg/kg/min tokom 48 h.

USM-OP – bolesnici sa urođenim srčanim manama kod kojih je levosimendan primenjen intraoperativno tokom kardiopulmonalnog bajpasa (ili neposredno posle), a zbog anticipacije smanjenog *cardiac output*-a; USM-PO – bolesnici sa urođenim srčanim manama kod kojih je levosimendan primenjen posle operacije zbog smanjenog *cardiac output*-a;

HSI – hronična srčana insuficijencija (poslednji stadijum); ASI – akutna srčana insuficijencija.

Tabela 4

Ehokardiografski i klinički parametri bolesnika lečenih levosimendanom (L)

Ehokardiografski i klinički parametri	Studije	Pre primene L	Tokom primene L	Posle primene L	<i>p</i>	
Ejeksiona frakcija (%)	Egan i sar. (n = 6) ⁵	–	–	–	–	
	Egan i sar. (n = 13) ⁵	–	–	–	–	
	Namachivayam i sar. ⁸	29,8%	–	40,5%	0,02	
	Osthaus i sar. ⁹	–	–	–	–	
Srčana frekvencija (otkucaji / min)	Egan i sar. (n = 6) ⁵	–	143	144	0,69	
	Egan i sar. (n = 13) ⁵	152	165	148	0,05	
	Namachivayam i sar. ⁸	137	141	135	129	–
	Osthaus i sar. ⁹	164	183	181	165	> 0,05
Arterijski pritisak (mmHg)	Egan i sar. (n = 6) ⁵	–	64	56	0,89	
	Egan i sar. (n = 13) ⁵	59	54	66	–	0,08
	Namachivayam i sar. ⁸	63	59	64	63	–
	Osthaus i sar. ⁹	56	59	56	61	> 0,05
Laktati (mmol/L)	Egan i sar. (n = 6) ⁵	–	2,1	0,9	0,04	
	Egan i sar. (n = 13) ⁵	5,3	5	1,7	–	0,07
	Namachivayam i sar. ⁸	2,2	–	1,8	1,7	0,07
	Osthaus i sar. ⁹	4,5	6,1	2,6	1,6	< 0,05

Vreme u koje su učinjeni preseki u odnosu na početak davanja levosimendana: Egan i sar.⁵ (-1 h, 4 h, 25 h); Namachivayam i sar.⁸ (pre levosimendana, 1 h, 24 h, 48 h); Osthaus i sar.⁹: (0 h, 3 h, 24 h, 48 h).

Diskusija

Levosimendan proizvodi pozitivni inotropni efekat povećanjem senzitivnosti kontraktilnih proteina na kalcijum¹. Dejstvo se ostvaruje pomoću kalcijum-zavisnog vezivanja za N-terminalni domen kardijalnog troponina C⁶. Tokom poslednjih godina učinjeni su brojni pokušaji da se otkriju agensi koji povećavaju osetljivost miocita na kalcijum, među kojima je najpoznatiji pimobendan⁶. Nažalost, iako su izazivali pojačanu kontrakciju, navedeni agensi otežavali su dijastolnu funkciju i imali negativan luzotropni efekat. Za razliku od drugih, jedino je levosimendan pored pozitivnog inotropnog efekta omogućavao i normalnu ventrikularnu relaksaciju.

Indikacija za primenu levosimendana je najteža forma akutne SI, koja ne reaguje na punu standardnu antikongestivnu terapiju. Kliničke studije, sprovedene prethodnih 10 godina, ukazuju na značajno smanjenje mortaliteta kod bolesnika sa SI koji su dobijali levosimendan, u odnosu na bolesnike koji su lečeni drugim inotropnim agensima, pre svega dobutaminom^{3,4}. Naime, verovatnoća da će se pomoću stimulacije levosimendanom postići adekvatno hemodinamsko poboljšanje, definisano kao poboljšanje srčanog *output*-a za 30% i više, skoro dvostruko je veća nego terapijom dobutaminom³. Takođe, 6-mesečno preživljavanje bolesnika sa teškom SI bilo je značajno manje u grupi obolelih koji su dobijali dobutamin (58–62%) u odnosu na one kojima je ordiniran levosimendan (74–82%)^{3,4}.

Uloga levosimendana kao alternativnog inotropnog agensa u lečenju dece sa najtežim oblicima kongestivne SJ i dalje predstavlja predmet diskusije. Do sada nisu objavljene randomizovane prospektivne kliničke studije primene levosimendana u pedijatrijskoj populaciji, a podaci koji postoje veoma su ograničeni^{5, 8–13}. Pored izveštaja o pojedinačnim uspesima, do sada su, prema našim saznanjima, objavljene tri retrospektivne studije koje se odnose na primenu levosimendana kod dece^{5, 8, 9}. Inicijalna iskustva ovih studija ukazuju da je to lek koji može da dovede do pozitivnog ishoda lečenja dece sa najtežom formom akutne SI. S obzirom na to da je u svim ovim studijama primena levosimendana bila rezervisana za decu sa najtežom kliničkom slikom i predstavljala poslednju liniju odbrane, stopa preživljavanja bila je relativno mala^{5, 8}. Uprkos tome, kod sva tri naša bolesnika zabeleženo je rano preživljavanje tokom prvih 30 dana od primene leka. Udaljeni tok kod sva tri bolesnika bio je povoljan. Tako kod bolesnika sa dilatacionom miokardiopatijom, godinu dana nakon primenjene terapije levosimendanom nisu, zabeleženi relapsi srčane dekompezacije. Bolesnik sa restriktivnim bulboventrikularnim foramenom, godinu dana nakon napuštanja bolnice, bio je klinički stabilan i u planu je kompletiranje Fontanove cirkulacije. Treći bolesnik, sa endokarditisom veštačkog zaliska, uspešno je operisan, implantirana je nova veštačka valvula sa zadovoljavajućim operativnim i postoperativnim ishodom.

Podaci iz nama dostupne literature ukazuju da je primena levosimendana kod dece relativno bezbedna^{14–16}. Kod naših bolesnika, takođe, nisu zabeleženi neželjeni efekti primenjene terapije kao što su značajnija hipotenzija, pojava aritmija ili porasta srčane frekvencije. Podaci iz literature uka-

zuju da se tokom primene leka kod dece može registrovati kako delimično sniženje, tako i delimično povišenje srednjeg arterijskog pritiska.

Nakon primene levosimendana kod dece sa SI registrovano je značajno poboljšanje EF koje se odnosi pre svega na grupu bolesnika sa akutnom formom SI kod kojih se uočava poboljšanje EF za 2/3 u odnosu na početne vrednosti⁸. Tako je u studiji koju su objavili Namachivayam i sar.⁸, kod bolesnika sa akutnom SI zabeleženo poboljšanje EF sa 34,4 na 56,2%. Za razliku od te grupe, kod bolesnika sa poslednjim stadijumom hronične SI nije postignuto značajno povećanje EF. U našoj grupi kod svih bolesnika zabeleženo je relativno poboljšanje kontraktilnosti koje je za EF iznosilo prosečno 38%, za FS 51%, a za UV 37% u odnosu na početne vrednosti. Najsenzitivniji parametar kliničkog poboljšanja i poboljšanja *cardiac output*-a, u navedenim studijama, predstavlja normalizacija acidobaznog statusa sa normalizacijom koncentracije laktata, kao parametrom boljeg dotoka kiseonika u perifernim tkivima, što je potvrđeno i kod naših bolesnika. Uopredno sa kliničkim poboljšanjem nakon 24-h infuzije levosimendana, u većini studija registrovano je delimično, statistički beznačajno, smanjenje srčane frekvencije sa blagim povišenjem srednjeg arterijskog pritiska. Tokom same primene levosimendana, međutim, najčešće se uočava dodatno povećanje srčane frekvencije kao i varijabilnost pritiska^{5, 8}. Kod naših bolesnika, međutim, odmah po primeni levosimendana registrovana je tendencija normalizacije srčane frekvencije, dok su vrednosti pritiska, takođe, bile varijabilne.

Indikaciona područja za primenu levosimendana u pedijatrijskoj populaciji mogla bi biti akutne forme nekrotičkog miokarditisa, hronična postoperativna srčana slabost nakon korekcije urođenih srčanih mana, i pogoršanja teške hronične SI kod bolesnika koji su kandidati za transplantaciju srca. Osim toga, postoje podaci koji ukazuju na izvesna poboljšanja kod bolesnika sa septičkom disfunkcijom miokarda, kao i kod bolesnika sa refraktarnom hladnom fazom septičkog šoka^{14, 15}. Uočeno je i poboljšanje funkcije desne komore kod bolesnika sa akutnim respiratornim distres sindromom nakon terapije levosimendanom¹⁶.

Lečenje hronične SI prolongiranim standardnom inotropnom stimulacijom dovodi do povećanog mortaliteta¹. Naime, beta agonisti (dobutamin, dopamin), inhibitori fosfodiesteraze (milrinon), pa i inhibitori Na-K pumpe (digoksin) izazivaju povećanje intracelularne koncentracije kalcijuma i aktivaciju intraćelijskih mehanizama koji mogu da dovedu do apoptoze i nekroze miocita. S obzirom na to da levosimendan ne povećava koncentraciju kalcijuma u ćeliji, već samo povećava senzitivnost kontraktilnih proteina na kalcijum, moguća je hronična primena ovog leka koji bi se, imajući u vidu relativno dugačak poluživot, primenjivao jedinom nedeljno. U budućnosti ćemo dobiti odgovor na pitanje da li je, za razliku od ostalih inotropna, moguća dugotrajna oralna primena levosimendana kod bolesnika sa hroničnom SI i kako će se primena levosimendana odraziti na primenu i efekte ostalih lekova kao što su beta blokatori i ACE inhibitori koji se danas standardno primenjuju u lečenju dece sa hroničnom SI.

Zaključak

Početni rezultati ove studije pokazuju da primena levosimendana kod selekcionisanih bolesnika sa teškom

akutnom SI, a koji ne reaguju na punu standardnu intravenusku antikonjestivnu terapiju, može da dovede do klinički značajnog poboljšanja sa znatno većom verovatnoćom preživljavanja.

L I T E R A T U R A

1. *Košutić J, Papić R, Vukomanović V.* Novine u lečenju srčane insuficijencije u dečijem uzrastu. In: *Marjanović B*, editor. Problemi u pedijatriji 2000. Belgrade: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. 21: 1–25. (Serbian)
2. *Kamath SR, Jaykumar I, Matha S.* Levosimendan. *Indian Pediatr* 2009; 46(7): 593–6.
3. *Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K*, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9328): 196–202.
4. *Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, Mytas D, Katsaris C, Kouris N*, et al. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure study (CASINO) (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl A): 206A.
5. *Egan JR, Clarke AJ, Williams S, Cole AD, Ayer J, Jacobs S*, et al. Levosimendan for low cardiac output: a pediatric experience. *J Intensive Care Med* 2006; 21(3): 183–7.
6. *Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB.* Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27(9): 1859–66.
7. *Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N.* Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333(2–3): 249–59.
8. *Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, Shekerdemian LS.* Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 445–8
9. *Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M*, et al. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. *Eur J Pediatr* 2009; 168(6): 735–40.
10. *Turanlalti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E.* Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5(5): 457–62.
11. *Lœchner E, Moosbauer W, Pinter M, Mair R, Tulzer G.* Use of levosimendan, a new inodilator, for postoperative myocardial stunning in a premature neonate. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(1): 61–3.
12. *Luther YC, Schulze-Neick I, Stiller B, Ewert P, Redlin M, Nasser B*, et al. Levosimendan long-term inodilation in an infant with myocardial infarction. *Z Kardiologie* 2004; 93(3): 234–9. (German)
13. *Braun JP, Schneider M, Kastrup M, Liu J.* Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(1): 228–30.
14. *Noto A, Giacomini M, Palandi A, Stabile L, Reali-Forster C, Iapichano G*, et al. Levosimendan in septic cardiac failure. *Intensive Care Med* 2005; 31(1): 164–5.
15. *Brierley J, Carillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A*, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37(2): 666–88.
16. *Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G*, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34(9): 2287–93.

Primljen 26. III 2010.

Revidiran 17. VI 2010.

Prihvaćen 26. VII 2010.