

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Zlatan Orač

Prolongirana infuzija dobutamina u bolesnika sa
sistoličkim zatajivanjem srca

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Matiasa Trbušića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

Popis i objašnjenje kratica

ACC = eng. *American College of Cardiology*

ACE = angiotenzin-konvertirajući enzim

AHA = eng. *American Heart Association*

AT-1 = angiotenzin-1 receptor

ATP = adenozin-trifosfat

a-v čvor = atrioventrikularni čvor

BNP = eng. *brain natriuretic peptide*

BUN = eng. *blood urea nitrogen*

Ca = kalcij

CAD = eng. *coronary artery disease*

cAMP = ciklički adenozin-monofosfat

cGMP = ciklički gvanozin-monofosfat

CI = eng. *cardiac indeks*

CO = eng. *cardiac output*

DABP = eng. *diastolic arterial blood pressure*

DV = desni ventrikul

EF = ejekcijska frakcija

EKG = elektrokardiogram

ESC = eng. *European Society of Cardiology*

HALMED = Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HR = eng. *heart rate*

IL-1 = interleukin-1

IL-6 = interleukin-6

KKS = kompletna krvna slika

KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest

LIDO = eng. *levosimendan vs. dobutamine*

LV = lijevi ventrikul

LVAD = eng. *left ventricle assisted device*

LVET = eng. *left ventricular ejection time*

MABP = eng. *mean arterial blood pressure*

MAOI = inhibitori monoamin-oksidge

MAP = eng. *mean arterial pressure*

MPBP = eng. *mean pulmonary blood pressure*

MSNA = eng. *muscle sympathetic nerve activity*

Na = natrij

NO = dušikov oksid

NSAID = nesteroidni protuupalni lijekovi

NT-proBP = eng. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*

NYHA = eng. *New York Heart Association*

O₂ = kisik

PCP = eng. *pulmonary capillary pressure*

PDE-3 = fosfodiesteraza-3

PEP = eng. *pre-ejection period*

PWP = eng. *pulmonary wedge pressure*

RAP = eng. *right atrial pressure*

SABP = eng. *systolic arterial blood pressure*

SŽS = središnji živčani sustav

TNF- α = čimbenik tumorske nekroze alfa

TPR = eng. *total peripheral resistance*

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Zatajivanje srca.....	1
3.1. Epidemiologija.....	1
3.2. Etiologija.....	2
3.3. Patofiziologija.....	4
3.4. Klinička slika.....	6
3.5. Dijagnostika.....	8
3.6. Klasifikacija.....	9
3.7. Liječenje.....	10
3.7.1 Opće mjere.....	10
3.7.2. Farmakološko liječenje.....	11
4. Dobutamin.....	13
4.1. Farmakokinetika i farmakodinamika.....	13
4.2. Učinci dobutamina.....	14
4.3. Indikacije za primjenu dobutamina.....	14
4.4. Doziranje.....	15
4.5. Kontraindikacije.....	17
4.6. Nuspojave.....	18
5. Rezultati studija infuzije dobutamina.....	19
5.1. Periferni učinci infuzije dobutamina.....	19
5.2. Kontroverze i negativne strane primjene dobutamina.....	22
5.2.1. Utjecaj doze dobutamina na ishod liječenja.....	24
6. Usporedba dobutamina s drugim lijekovima.....	25
6.1. Levosimendan.....	25
6.2. Milrinon.....	27
6.3. Natrijev nitroprusid.....	29
7. Zaključak.....	30
8. Zahvale.....	31
9. Literatura.....	32
10. Životopis.....	35

1. Sažetak

Prolongirana infuzija dobutamina kod bolesnika sa sistoličkim zatajivanjem srca

Zlatan Orač

Zatajivanje srca predstavlja značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta u zemljama modernog svijeta. Iako medicina napreduje svakim danom i u zadnjih je stotinjak godina doživjela dramatičan napredak, kako na tehnološkoj razini, tako i u preventivnom djelovanju i otkrivanju novih lijekova, prevalencija je i dalje u porastu. Porast prevalencije zatajivanja srca se može tumačiti starenjem stanovništva, poglavito u razvijenim zemljama. Tako u Europi prevalencija zatajivanja srca bilo kojeg uzroka iznosi 2%, dok u osoba starijih od 65 godina doseže i do 10% (Vrhovac et al. 2008). Podaci za prevalenciju zatajivanja srca u SAD za 2009. godinu iznose 5,8 milijuna novooboljelih (Tacon et al. 2012). Zatajivanje srca ne predstavlja jedinstvenu bolest *per se*, nego klinički sindrom koji može imati različiti broj uzroka: bolesti miokarda, bolesti perikarda, bolesti valvularnog aparata, bolesti endokarda, bolesti sustava za provođenje itd. Osim toga, prema brzini nastupa kliničke manifestacije bolesti, može biti akutnog i kroničnog tijeka. Bolest ima progresivan tijek i znatno remeti kvalitetu života i funkcionalnu sposobnost bolesnika. Gledajući financijski značaj i izdvajanja za oboljele, u razvijenim zemljama se za ovu bolest izdvaja oko 2% ukupnog novca za zdravstvo (Vrhovac et al. 2008). Liječenje zatajivanja srca sastoji se od nefarmakoloških i farmakoloških mjera te transplantacije u terminalnim stadijima bolesti. Djelovanje na uzroke ove bolesti, njihovo sprječavanje i rano otkrivanje, predstavlja jedan oblik primarne prevencije koja je gotovo jednake važnosti kao i samo liječenje razvijene bolesti. Primarna prevencija, osim što otkriva bolesnike u ranoj fazi oboljenja koji može dovesti do zatajivanja srca i tako utječe na životni vijek bolesnika, također smanjuje financijska izdavanja države smanjivanjem broja hospitalizacija zbog zatajivanja srca (De Vore et al. 2016). Brojni su lijekovi za liječenje ove bolesti: ACE inhibitori, antagonisti aldosterona, antagonisti AT-1 receptora, β -blokatori, diuretici te inotropi, u koje spada i dobutamin koji je predmet ovog diplomskog rada. Kao krajnja terapija za bolesnike u terminalnoj fazi bolesti preostaje transplantacija srca. Iako se uz dobutamin veže povećan mortalitet kao rezultat njegove primjene, osobito u usporedbi s drugim lijekovima za liječenje zatajivanja srca, što potvrđuju rezultati studija navedenih u ovom radu, dobutamin i dalje zauzima važno mjesto u liječenju bolesnika sa zatajivanjem srca i ostaje za sada gotovo neizbježan dio terapije.

KLJUČNE RIJEČI: dobutamin, zatajivanje srca, mortalitet, inotropi

2. Summary

Prolonged dobutamine infusion in patients with systolic heart failure

Zlatan Orač

Heart failure poses as a significant cause of mortality and morbidity in modern world countries. Although medicine is making new breakthroughs every day, and has experienced dramatic improvement over the last hundred years, regarding the technological aspect as well as preventative actions and new drugs discoveries, prevalence rates are still ascending. The increase of heart failure prevalence can be explained by the fact the general population is getting older, especially in more developed countries. Thus, heart failure rate of any cause in Europe is around 2%, but it goes up to 10% in population above 65 years of age (Vrhovac et al. 2008). Prevalence rates regarding the USA in 2009 add up to 5.8 million new cases of heart failure (Tacon et al. 2012). Heart failure does not represent a unique disease *per se*, but a clinical syndrome with a number of causes: myocardial diseases, pericardial diseases, valve disorders, endocardia diseases, conduction system disorders and so on. Besides that, regarding the rate of its clinical manifestation, the disease can be of acute or chronic course. Heart failure has a progressive course and it significantly disrupts the quality of patients' life and their functional ability. Taking into account the financial significance and expense for the ill, up to 2% of total healthcare funds are allocated to the aforementioned disease treatment (Vrhovac et al. 2008). Heart failure treatment consists of non-pharmacological and pharmacological measures, as well as heart transplantation in terminal stages. Managing the causes of the disease, their eradication and early detection, represent a form of primary prevention which is nearly as significant as the very treatment of the established disease. Except for detecting patients in an early stage of a disease consequently leading to heart failure and therefore affecting their life span, primary prevention reduces financial expenses due to decreasing heart failure rates and consequently the need for hospitalization (De Vore et al. 2016). There are a number of drugs used for heart failure treatment: ACE inhibitors, aldosterone inhibitors, AT-2 receptor antagonists, β -blockers, diuretics and inotropic drugs, including dobutamine, which is in fact the main topic of this thesis. Heart transplantation remains as the last resort for patients in terminal stages. Although dobutamine treatment is related to an increased mortality rate, especially compared to other drugs used in heart failure treatment, which has been affirmed in results of studies elaborated in this thesis, it still represents an important part in treating patients with heart failure and remains almost inevitable treatment.

KEY WORDS: dobutamine, heart failure, mortality, inotropic drugs

3. Zatajivanje srca

Zatajivanje srca ili srčana insuficijencija je klinički sindrom koji nastaje zbog trajne ili privremene disfunkcije ventrikula, odnosno nesposobnosti miokarda da omogući dostatnu perfuziju organa i tkiva krvlju. Gledajući kliničku manifestaciju, zatajivanje može biti akutno i kronično. Kronično zatajivanje se odnosi na progresivni poremećaj koji dovodi do teških funkcionalnih nesposobnosti i na kraju rezultira smrću, dok akutni poremećaj može nastupiti *de novo* ili kao komplikacija kroničnog poremećaja.

3.1. Epidemiologija

Zatajivanje srca predstavlja globalni zdravstveni problem, što potvrđuje podatak da u svijetu od ove bolesti boluje 26 milijuna ljudi. Podaci za SAD pokazuju prevalenciju od 5,7 milijuna, odnosno 670 000 novooboljelih godišnje (Ambrosy et al. 2014), a do 2030. godine se u SAD-u očekuje porast na 8,4 milijuna oboljelih (Hashim et al. 2015), dok je u Europi prevalencija 15 milijuna (Tacon et al. 2012). U prilog tvrdnji da se radi o ozbiljnom javnozdravstvenom problemu govore činjenice da se za oboljele izdvaja u prosjeku oko 2% ukupnog novca za zdravstvo, a najveći dio se izdvaja za bolničko liječenje zbog učestale potrebe oboljelih za povremenom ili opetovanom hospitalizacijom. Bolest je povezana s visokom smrtnošću: 30 – 40% oboljelih umire unutar prve godine, a 60 – 70% unutar pet godina od postavljanja dijagnoze (Vrhovac et al. 2008.). S bolničkim mortalitetom od oko 12% (Tacon et al. 2012) ili prema drugim podacima oko 30% (Vrhovac et al. 2008), zatajivanje srca definitivno predstavlja ozbiljnu bolest.

3.2. Etiologija

Zatajivanje srca je klinički sindrom koji može imati brojne uzroke. Uzroci mogu biti u samom srcu: bolesti miokarda, perikarda, valvularne bolesti, kongenitalne srčane bolesti, koronarna srčana bolest, bolesti sustava za provođenje. Također, zatajivanje može nastati i zbog ekstrakardijalne patologije. Svaki poremećaj koji vodi do promjene strukture ili funkcije lijevog ventrikula može predisponirati nastanak zatajivanja srca, najčešće prvo lijevog, a zatim i desnog srca. Primjerice u sepsi, anemiji ili tireotoksikozi, gdje ne postoji patologija u samom srcu, zbog volumnog preopterećenja, odnosno potrebe za povećanim udarnim volumenom, može doći do razvoja zatajivanja srca, naravno, ako gore navedena patološka stanja dovoljno dugo potraju. U tablici 1. su prikazani uzroci i pogodovni čimbenici za nastanak zatajivanja srca.

Tablica 1. Etiologija zatajivanja srca (Vrhovac et al. 2008.)

1. UZROCI		2. POGODOVNI ČIMBENICI
1.1. Bolesti koje primarno zahvaćaju kardiovaskularni sustav	<ul style="list-style-type: none"> - ishemijska bolest srca - hipertenzivna bolest srca - miokarditis - kardiomiopatije - urođene srčane mane - stenoza i/ili insuficijencija srčanih zalistaka - bolesti perikarda - dugotrajne tahiaritmije (fibrilacija atrijsa) 	<ul style="list-style-type: none"> - vrućica - dehidracija - hiperhidracija - povećani unos soli - neprimjeren tjelesni napor - duševni stres - trudnoća - pogrešno liječenje - nepridržavanje propisane terapije - tahikardija i bradikardija
1.2. Bolesti ekstrakardijalnog podrijetla koje mogu zahvaćati miokard	<ul style="list-style-type: none"> - KOPB i plućna embolija - endokrine bolesti: hiper/hipotireoza, feokromocitom, dijabetes melitus - mišićne distrofije - neuromuskularne bolesti - teaurizmoze - toksini: alkohol, lijekovi, droge - iradijacija - nutritivni poremećaji - bolesti veziva i autoimune bolesti - infekcije koje sekundarno zahvaćaju miokard - anemija - zloćudne bolesti - zatajivanje bubrega - ciroza jetre - sindromi manjka elektrolita: hipokalijemija, hipomagnezijemija 	

Među navedenim uzrocima i pogodovnim čimbenicima najveći udio u nastanku zatajivanja srca imaju ishemijska bolest srca ili bolest koronarnih arterija (eng. *coronary artery disease*, CAD) i arterijska hipertenzija (Vrhovac et al. 2008). Tako u industrijaliziranim zemljama CAD zauzima prvo mjesto među uzrocima i odgovorna je za 60 – 75% slučajeva zatajivanja srca bez obzira na spol, dok je na drugom mjestu arterijska hipertenzija s udjelom od 75%, uključujući i velik dio pacijenata s CAD (Longo et al. 2012).

3.3. Patofiziologija

Cijeli niz patoloških zbivanja navedenih u tablici 1. rezultiraju molekularnim, strukturnim i funkcionalnim poremećajima miokarda koji u konačnici dovode do sindroma zatajivanja srca. Postoji nekoliko procesa odgovornih za promjene u miokardu kod bolesnika za zatajivanjem srca.

Prvi je remodeliranje miokarda, odnosno proces u kojem mehanički, autokrini i neurohormonski čimbenici mijenjaju strukturu miokarda što dovodi do promjene veličine i oblika ventrikula i na kraju do razvitka disfunkcionalnog miokarda. Histološki gledano dolazi do apoptoze miocita, intersticijalne fibroze i hipertrofije preostalih miocita. Kod gubitka infarktom zahvaćenog područja (primjerice kod izostanka ili prekasne reperfuzije kod infarkta miokarda) dolazi do supstitucije nekrotičnog dijela ožiljkom i povećanog opterećenja preostalog dijela miokarda. Posljedično se aktivira mehanizam remodeliranja, nastaju promjene u ventrikulu u smislu dilatacije, izobličenja i gubitka dijastoličke rastegljivosti i kontraktilne sposobnosti.

Neurohumoralni odgovor je drugi važan proces. Zbog slabljenja sistoličke funkcije i pada tlaka aktivira se simpatikus, a posljedično raste i aktivnost noradrenalina te renina. Noradrenalin mijenja metabolizam miocita i djeluje kardiotskično. Porast renina, osim zbog aktivnosti simpatikusa, nastaje i kao odgovor na smanjeno rastezanje aferentne arteriole glomerula. Renin djeluje vazokonstriksijski i potiče nastanak angiotenzina II, koji pak djeluje vazokonstriksijski i pospješuje hipertrofiju, apoptozu i vezivnu degeneraciju miokarda (Vrhovac et al. 2008). Ovime se objašnjava upotreba ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora u terapiji.

Od ostalih procesa bitno je spomenuti disfunkciju endotela i porast upalnih citokina, poglavito interleukina 1 i 6 (IL-1 i IL-6) te čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- α). Zbog zatajivanja lijevog ventrikula (LV) pada minutni volumen, a raste plućni kapilarni tlak, dolazi do plućne hipertenzije i plućnog edema, što značajno mijenja ventilacijsko-perfuzijske odnose u plućima (intrapulmonalni šant). Posljedično zatajivanju LV zbog porasta plućnog kapilarnog tlaka dolazi do retrogradnog opterećenja desnog ventrikula (DV) i zatajivanja istog (Beers, Berkow et al. 1999).

3.4. Klinička slika

Zatajivanje srca može biti pretežno desnostrano ili lijevostrano, a razvija se kao akutni ili kronični poremećaj. Zatajivanje desnog srca najčešće je posljedica zatajivanja lijevog srca. Najčešći simptomi koji se javljaju su osjećaj umora, zaduha i periferni edemi (Vrhovac et al. 2008).

Umor je čest simptom, nespecifičan, ali tipičan za bolesnike sa zatajivanjem srca.

Zaduha (dispneja) je jedan od glavnih simptoma. Manifestira se nedostatkom zraka kod većih tjelesnih naprezanja pa do dispneje pri manjim tjelesnim naprezanjima i mirovanju, sve ovisno o stupnju oštećenja miokarda. Inačice dispneje su ortopneja (dispneja u ležećem položaju zbog povećanog venskog priljeva i porasta tlaka i izljeva u plućima) i paroksizmalna noćna dispneja (slična podloga kao i ortopneja). Bitno je naglasiti da su oba simptoma gotovo specifična za zatajivanje srca.

Edemi su posljedica venske kongestije i manifestiraju se na stopalima, oko gležnjeva, potkoljenica i penju se proksimalno sve do razvijanja generaliziranog edema (anasarke).

Ostali simptomi uključuju anoreksiju, omaglice, osjećaj punoće i bolnost u abdomenu. Simptomi SŽS uključuju: zbunjenost, dezorijentiranost, pospanost i loše raspoloženje. Kod nekih bolesnika je prisutna i nokturija.

Tablica 2. Simptomi i znaci zatajivanja srca

<p>SIMPTOMI I ZNACI ZATAJIVANJA LIJEVOG SRCA</p>	<ul style="list-style-type: none">- intolerancija napora i znaci slabe perfuzije tkiva- dispneja, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja- cijanoza- akutni edem pluća: posljedica naglog zatajenja LV	<p>SIMPTOMI I ZNACI ZATAJIVANJA DESNOG SRCA</p>	<ul style="list-style-type: none">- periferni edemi, ascites, anasarka- kongestija jetre: abdominalni simptomi, bol u desnom gornjem kvadrantu- kongestija gastrointestinalnog trakta: anoreksija, gubitak težine, abdominalni simptomi- proširene vratne vene
--	---	---	---

3.5. Dijagnostika

Simptomatologija ima dijagnostičku specifičnost 70 – 90%, ali su osjetljivost i predvidivost niske (Beers, Berkow 1999).

Laboratorijske pretrage

- rutinske pretrage: KKS, kreatinin, ureja, elektroliti, glukoza, funkcijski testovi jetre, albumini
- natrijuretski peptidi: BNP, NT-proBP; visoko osjetljivi i specifični

EKG

- nema patološku specifičnost za zatajenje srca
- može uključivati smetnje intrakardijalnog provođenja, različite oblike aritmija, ekstrasistole i znakove hipertrofije i ishemije, katkad kao u infarktu miokarda

Holter EKG

- povremeni tahikardni ili bradikardni poremećaji ritma
- blokovi i smetnje provođenja

RTG prsnog koša može otkriti uvećanu sjenu srca ili specifičnu deformaciju srčane konture (aortalno ili mitralno srce), plućnu kongestiju ili pletoru.

Ehokardiografija: procjena šupljina, zalistaka, ejekcijske frakcije, perikardijalnog izljeva.

Funkcionalni testovi

- testovi plućne funkcije
- ergometrijsko testiranje
- stresna ehokardiografija ili stresna scintigrafija

Invazivne metode

- koronarna angiografija
- kateterizacija desnog srca
- endomiokardijalna biopsija

3.6. Klasifikacija

U tablici 3. je prikazano kliničko stupnjevanje zatajivanja srca prema NYHA. NYHA klasifikacija rabi jednostavno kliničko stupnjevanje temeljeno na simptomima i funkcionalnoj sposobnosti bolesnika, a preporučuje ju Europsko Kardiološko Društvo (eng. *European Society of Cardiology*, ESC).

Tablica 3. Kliničko stupnjevanje zatajivanja srca prema New York Heart Association (NYHA), (Vrhovac et al. 2008)

I.	Bolesnici imaju oštećenje miokarda, ali nemaju simptome pri uobičajenim tjelesnim aktivnostima
II.	Bolesnici imaju oštećenje miokarda i blaži poremećaj funkcionalne sposobnosti: uobičajeni tjelesni naponi izazivaju simptome: dispneja, umor, palpitacije, anginozne tegobe
III.	Bolesnici imaju oštećenje miokarda i teži poremećaj funkcionalne sposobnosti: veći i manji tjelesni napor izaziva simptome prethodno navedene
IV.	Bolesnici imaju oštećenje miokarda i bilo kakav tjelesni napor izaziva prethodno navedene simptome. Simptomi zatajivanja srca ili anginozne tegobe mogu postojati i u mirovanju

Novo kliničko stupnjevanje zatajivanja srca koje se temelji na NYHA klasifikaciji, ali se i djelomično razlikuje, razvile su American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA). Klasifikacija se temelji na progresivnoj prirodi patološkog procesa i boljoj prognostičkoj stratifikaciji. U tablici 4. je prikazana usporedba klasifikacija prema ACC, AHA i NYHA.

Tablica 4. Usporedba klasifikacija zatajivanja srca prema ACC, AHA i NYHA

STADIJ (ACC I AHA)	SIMPTOMATOLOGIJA	NYHA STADIJ	HOSPITALIZACIJE	GODIŠNJI MORTALITET
A	Nema simptoma ili postoji blaga klinička slika	I II	Rijetke Manje od 0.25 godišnje	2-5%
B	Blaže do srednje teško zatajivanje	II III	Nisu učestale 0.25-0.75 godišnje	5-15%
C	Uznapredovalo zatajivanje	III IV	Učestale 0.75-2 godišnje	15-25%
D	Teško zatajivanje sa teškim i refrakternim simptomima	III IV	Učestale ili dugotrajne Više od 2 godišnje	Više od 25%

3.7. Liječenje

Kod bolesnika sa zatajivanjem srca čak i u najhitnijim slučajevima treba utvrditi uzrok zatajivanja srca. Stanja koja se mogu ispraviti zahtijevaju hitno liječenje. Za bolesnike kojima je potrebna hospitalizacija, početne mjere liječenja uključuju mirovanje, ležanje u krevetu s podignutim uzglavljem, kisik (oko 3 L/min kroz 24-36 h) te sedative po potrebi (Beers, Berkow 1999). Liječenje zatajivanja srca uključuje opće mjere, farmakološku terapiju i kirurško liječenje.

3.7.1 Opće mjere

Iako u današnje vrijeme postoji veliko postignuće farmakološke terapije te kirurškog liječenja bolesnika, nikako se ne smiju izostaviti opće mjere koje mogu biti presudne za bolesnikovo trenutačno stanje. Opće mjere uključuju kontrolirani unos soli i vode u skladu s bolesnikovim potrebama i trenutačnim stanjem kardiovaskularnog sustava jer takva kontrola može biti dragocjena pomoć pri liječenju kongestivnih oblika zatajivanja srca i sprječavanju dekompenzacije bolesnog srca (Vrhovac et al. 2008). Nadalje, u opće mjere spada i tjelesna aktivnost usklađena s bolesnikovim trenutnim stanjem i stupnjem bolesti prema NYHA klasifikaciji. Primjerice, kod stadija NYHA IV strogo je zabranjena bilo kakva tjelesna aktivnost. Hormonski disbalansi (npr. disfunkcija štitnjače), alkohol, infekcije, anemija, nekontrolirani dijabetes, nesteroidni antireumatici (NSAID), plućna embolija i sl. mogu bitno utjecati na tijek bolesti i njene komplikacije, pa rano prepoznavanje, kontroliranje i liječenje tih čimbenika također spada u opće mjere liječenja zatajivanja srca.

3.7.2. Farmakološko liječenje

Postoje brojni lijekovi koji se koriste u liječenju zatajivanja srca, a zbog same patologije bolesti i često kompleksnih stanja neizbježno je kombiniranje više lijekova.

U tablici 5. su prikazani lijekovi za liječenje zatajivanja srca.

Tablica 5. Pregled lijekova za kronično ili akutno zatajivanje srca (Vrhovac et al. 2008)

1.	Neurohormonski antagonisti	a) ACE-inhibitori b) betablokatori: carvedilol, metoprolol, bisoprolol c) antagonisti AT-1 receptora d) antagonisti aldosterona: spironolakton, eplerenon
2.	Vazodilatatori	a) lijekovi pod I. a, b, c b) nitroglicerol c) hidralazin d) natrijev nitroprusid e) natrijuretski peptidi
3.	Diuretici	a) Henleove petlje: furosemid, torasemid b) diuretici koji štede kalij: spironolakton c) tiazidski diuretici
4.	Inotropi	a) digitalis b) adrenergički agonisti: dopamin, dobutamin c) inhibitori fosfodiesteraze: milrinon d) noradrenalin, adrenalin
5.	Antiaritmici	a) β -blokatori b) amiodaron c) digitalis (u fibrilaciji atrijske tahiaritmijom)
6.	Antikoagulansi	a) varfarin b) heparin

Farmakoterapija sistoličke disfunkcije uključuje: diuretike, ACE inhibitore, inotropne (digitalis, dobutamin, milrinon, levosimendan) i β -blokatore.

Zaustavljanje napredovanja remodelacije i obuzdavanje *circulus vitiosus* spomenutog neurohumoralnog poticaja postiže se primjenom kombinacije ACE-inhibitora i β -blokatora. Ovom kombinacijom postiže se kliničko poboljšanje i statistički bolje preživljenje, a dodatkom spironolaktone - antagonista aldosterona smrtnost se može smanjiti i kod bolesnika s teškim oblikom zatajivanja srca (stadij C i D, NYHA III i IV).

Primjena diuretika je nezaobilazna terapija kod bolesnika s plućnom ili sustavnom kongestijom kada se putem bubrega nastoji odstraniti višak vode i soli te se tako smanji opterećenje i rad srca.

Inotropni lijekovi jačaju kontraktilnu sposobnost miokarda, ali njihova primjena dolazi u obzir samo iznimno u uvjetima intenzivnog liječenja. Naime, inotropi su se pokazali opasnima u liječenju kroničnog zatajivanja srca i kako je već navedeno koriste se samo iznimno. Iako mogu povoljno utjecati na funkcionalnu sposobnost i smanjiti simptome srčane dekompenzacije te poboljšati kvalitetu života, inotropni lijekovi ne poboljšavaju preživljenje bolesnika ili čak povećavaju smrtnost (Vrhovac et al. 2008).

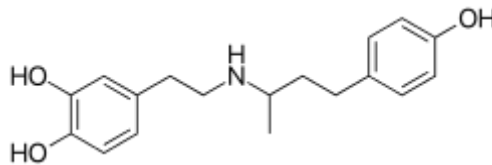
Farmakoterapija dijastoličke disfunkcije uključuje primjenu ACE-inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora jer mogu smanjiti masu i ukočenost LV. β -blokatori produljuju dijastolu te omogućavaju normalno punjenje ventrikula. Diuretici i vazodilatatori su obično kontraindicirani jer takvi bolesnici loše podnose hipotenziju ili smanjenje volumena plazme (Beers, Berkow 1999).

Liječenje aritmija uključuje antiaritmike, ugradnju elektrostimulatora ili ablaciju a-v čvora.

Kako je već navedeno, inotropi, u koje spada i dobutamin, utječu na smrtnost ili je čak povećavaju, ali njihova primjena nije izostavljena. U nastavku teksta bit će detaljnije opisan učinak dobutamina na tijek bolesti, poboljšanje ili pogoršanje simptomatologije, zatim utjecaj na preživljenje i smrtnost. Također će biti prikazana usporedba dobutamina i drugih lijekova koji mogu zamijeniti primjenu dobutamina (levosimendan, milrinon, nitroprusid) te će ukratko biti opisan svaki od njih. Detaljnije opisivanje drugih lijekova i terapije prelazi okvire ovog diplomskog rada.

4. Dobutamin

Dobutamin je sintetski kateholamin koji su 1970. godine sintetizirali Ronald Tuttle i Jack Mills u namjeri da razviju idealni inotropni lijek (Leier et al. 1977).



Slika 1. Kemijska struktura dobutamina. Prema: <https://en.wikipedia.org/wiki/Dobutamine>

4.1. Farmakokinetika i farmakodinamika

Djelovanje nastupa nakon 1 – 2 minute nakon početka infuzije, dok se stabilne plazmatske koncentracije postižu nakon 10 – 12 minuta kontinuirane infuzije. Stabilne plazmatske koncentracije se povećavaju linearno kao funkcija doze i brzine infuzije. Vrijeme poluživota je 2 - 3 minute. Volumen distribucije je 0,2 L/kg tjelesne težine. Klirens u plazmi je neovisan o minutnom volumenu i iznosi 2,4 L/min/m². Metabolizira se u jetri i tkivima. Izlučuje se putem bubreg i žuči (HALMED 2011). Svoje učinke dobutamin ostvaruje kao agonist β -1 receptora, što objašnjava njegov pozitivan inotropni učinak, a može i stimulirati α -1 receptore čime može izostati smanjenje perifernog otpora (Katzung et al. 2011).

4.2. Učinci dobutamina

Dobutamin primarno djeluje pozitivno inotropno putem β -1 receptora, dakle povećava kontraktilnost ventrikula i time udarni i minutni volumen, što opravdava njegovu upotrebu za rješavanje glavnog poremećaja kod sistoličke disfunkcije miokarda gdje patofiziološki gledano udarni volumen i ejekcijska frakcija opadaju. S druge strane, djelujući na α -2 receptore, može uzrokovati pozitivan kronotropni učinak, međutim, učinak je zanemariv i time dobutamin postaje povoljniji u odnosu na druge inotrope koji mogu uzrokovati porast frekvencije. Animalna studija provedena od strane Tuttle i Millsa je pokazala prethodno navedene inotropne učinke u smislu povećanja kontraktilnosti i minutnog volumena s minimalnim učincima na srčanu frekvenciju i sistemski krvni tlak. Također je studija provedena na pacijentima sa i bez sindroma zatajivanja srca pokazala jednake učinke onima iz animalne studije (Tuttle, Mills 1975). Negativni učinci dobutamina u prvom redu obuhvaćaju povećanu potrošnju O_2 i proaritmичno djelovanje, čime se može objasniti porast mortaliteta kod bolesnika na prolongiranoj infuziji dobutamina (O'Connor et al. 1999).

4.3. Indikacije za primjenu dobutamina

Najčešće indikacije uključuju zatajivanje srca, točnije akutno zatajivanje srca i akutizaciju kroničnog zatajivanja. Ostale indikacije uključuju septički i kardiogeni šok.

4.4. Doziranje

Lijek se primjenjuje u infuziji neke od intravenskih infuzijskih otopina, primjerice fiziološke otopine, dekstroze ili Ringerove otopine. Infuzija započinje niskim dozama (0,5 - 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i titrira se u razmacima od nekoliko minuta prateći odgovor pacijenta, uključujući krvni tlak, protok urina, frekvenciju i ritam srca, minutni volumen, centralni venski tlak, do maksimalne doze od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, iako neke studije potvrđuju primjenu i do 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ za postizanje učinka (<http://www.rxlist.com/dobutamine-drug/indications-dosage.htm>).

Tablice 6. 7. 8. prikazuju brzinu infuzije (mL/h) dobutamina u različitim koncentracijama lijeka (<http://www.rxlist.com/dobutamine-drug/indications-dosage.htm>).

Tablica 6. Brzina infuzije dobutamina (mL/h) u koncentraciji od 500 µg/kg

BRZINA PRIMJENE LIJEKA (µG/KG/MIN)	TJELESNA TEŽINA PACIJENTA (KG)											
	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
0,5	0,3	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6	6,6
1	0,6	1,2	2,4	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12	13,2
2,5	1,5	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
5	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
7,5	4,5	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90	99
10	6	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132
12,5	7,5	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165
15	9	18	36	54	72	90	108	126	144	162	180	198
17,5	10,5	21	42	63	84	105	126	147	168	189	210	231
20	12	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264

Tablica 7. Brzina infuzije dobutamina (mL/h) u koncentraciji od 1000 µg/kg

BRZINA PRIMJENE LIJEKA (µG/KG/ MIN)	TJELESNA TEŽINA PACIJENTA(KG)											
	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
0,5	0,1	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3	3,3
1	0,3	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6	6,6
2,5	0,7	1,5	3	4,5	6	7,5	9	10,5	12	13,5	15	16,5
5	1,5	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
7,5	2,2	4,5	9	13,5	18	22,5	27	31,5	36	40,5	45	49,5
10	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
12,5	3,7	7,5	15	22,5	30	37,5	45	52,5	60	67,5	75	82,5
15	4,5	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90	99
17,5	5,2	10,5	21	31,5	42	52,5	63	73,5	84	94,5	105	115,5
20	6	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132

Tablica 8. Brzina infuzije dobutamina (mL/h) u koncentraciji od 2000 µg/kg

BRZINA PRIMJENE LIJEKA (µG/KG/ MIN)	TJELESNA TEŽINA PACIJENTA (KG)											
	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
0,5	0,07	0,1	0,3	0,4	0,6	0,7	0,9	1	1,2	1,3	1,5	1,6
1	0,1	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3	3,3
2,5	0,4	0,7	1,5	2	3	4	4,5	5	6	7	7,5	8
5	0,7	1,5	3	4,5	6	7,5	9	10,5	12	13,5	15	16,5
7,5	1,1	2,2	4,5	7	9	11	13,5	16	18	20	22,5	25
10	1,5	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
12,5	1,9	3,7	7	11	15	19	22,5	26	30	34	37,5	41
15	2,2	4,5	9	13,5	18	22,5	27	31,5	36	40,5	45	49,5
17,5	2,6	5,2	10,5	15,7	21	26,2	31,5	36,7	42	47,2	52,5	57,7
20	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66

4.5. Kontraindikacije

Dobutamin je kontraindiciran kod bolesnika s:

- poznatom preosjetljivosti na dobutamin
- mehaničkom opstrukcijom, koja ometa ventrikularno punjenje i/ili pražnjenje (kao što su perikardijalna tamponada, konstriktivni perikarditis, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija, idiopatska hipertrofična subaortalna stenoza i teška valvularna aortna stenoza)
- teškim stanjem hipovolemije
- istovremenom primjenom inhibitora monoamino oksidaze (MAOI)

Dobutamin se ne smije upotrebljavati u sklopu dijagnostičkog ispitivanja ishemijske i vitalnih funkcija kod:

- nedavnog infarkta miokarda (u prethodnih 10 dana)
- nestabilne angine pectoris
- stenoze debla lijeve koronarne arterije
- hemodinamički značajne opstrukcije protoka u lijevom ventrikulu
- hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije
- hemodinamički značajnog defekta srčanog zaliska
- kongestivnog zatajenja srca
- predispozicije ili pozitivne anamneze za klinički značajne ili kronične aritmije, posebice ponavljajuća / perzistentna ventrikularna tahikardija
- značajnih poremećaja protoka
- akutnog perikarditisa, miokarditisa, endokarditisa
- disekcije aorte
- neadekvatno stabilizirane arterijske hipertenzije
- opstruiranog punjenja ventrikula (konstriktivni perikarditis, tamponade perikarda)
- primjene MAO inhibitora

4.6. Nuspojave

Prema sažetku svojstava lijeka sa izvora (<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Dobutamin-Panpharma-250-mg20-ml-koncentrat-za-otopinu-za-infuziju/>), zabilježene su sljedeće nuspojave:

- Poremećaji imunološkog sustava: izvještene su reakcije preosjetljivosti, uključujući kožni osip, vrućicu, eozinofiliju i bronhospazam
- Poremećaji metabolizma: kao i s drugim kateholaminima, primijećen je pad koncentracije kalija u serumu
- Srčani i krvožilni poremećaji: povišena srčana frekvencija, palpitacije, angina pectoris, bol u prsnom košu, ektopični otkucaji srca, aritmija, fibrilacija atriya, fibrilacija ventrikla, ventrikularna tahikardija, ishemija miokarda, spazam koronarnih arterija, elevacija ST segmenta u EKG-u, infarkt miokarda
- Opstrukcija protoka kroz lijevi ventrikul prijavljena je tijekom stres ehokardiografije uz primjenu dobutamina
- Vrlo su rijetko izvještene rupture na srcu s fatalnim ishodom tijekom stres ehokardiografije uz dobutamin
- Eozinofilni miokarditis zabilježen je u eksplantiranom srcu bolesnika koji je prije transplantacije primao multimedikamentoznu terapiju, uključujući dobutamin i druge ionotropne lijekove.
- Hipertenzija i hipotenzija
- Poremećaji dišnog sustava: kratkoća daha, bronhospazam, astma
- Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: nespecifična bol u prsnom košu, glavobolja, mučnina
- Reakcije na mjestu i.v. infuzije: povremeno su prijavljeni flebitis i lokalne upalne promjene, nakon nehotečne paravenske primjene, nekroza kože prijavljena je vrlo rijetko

5. Rezultati studija infuzije dobutamina

Na početku ovog poglavlja bitno je napomenuti da se infuzija dobutamina može primjenjivati kratkoročno tijekom 48 sati (eng. *short term*) ili kao prolongirana infuzija tijekom 72 ili više sati (eng. *long term*).

5.1. Periferni učinci infuzije dobutamina

Kako je već navedeno u poglavlju 4.2., lijek pozitivno utječe na inotropnu komponentu srčane funkcije rješavajući smanjeni minutni volumen srca i ejeckijsku frakciju, glavni patofiziološki poremećaj u bolesnika sa zatajivanjem srca, ne mijenjajući bitno srčanu frekvenciju i srednji arterijski tlak, što potvrđuju brojne studije.

Studija o perifernim učincima dobutamina koja je uključivala 12 pacijenata sa sistoličkim zatajivanjem srca, svrstanih u kategoriju NYHA III i IV, sa ejeckijskom frakcijom $21 \pm 2\%$, nakon 48h infuzije dobutamina, pokazala je porast srčanog indeksa (eng. *cardiac index*, CI) i minutnog volumena (eng. *cardiac output*, CO), zatim smanjenje plućnog kapilarnog tlaka (eng. *pulmonary capillary blod pressure*, PCP) i tlaka u desnom atriju (eng. *right atrial pressure*, RAP), ali bez promjena arterijskog tlaka i frekvencije srca dok je u kontrolnim skupinama porasla srčana frekvencija (eng. *heart rate*, HR) i sistolički arterijski tlak (Velez-Roa et al. 2003).

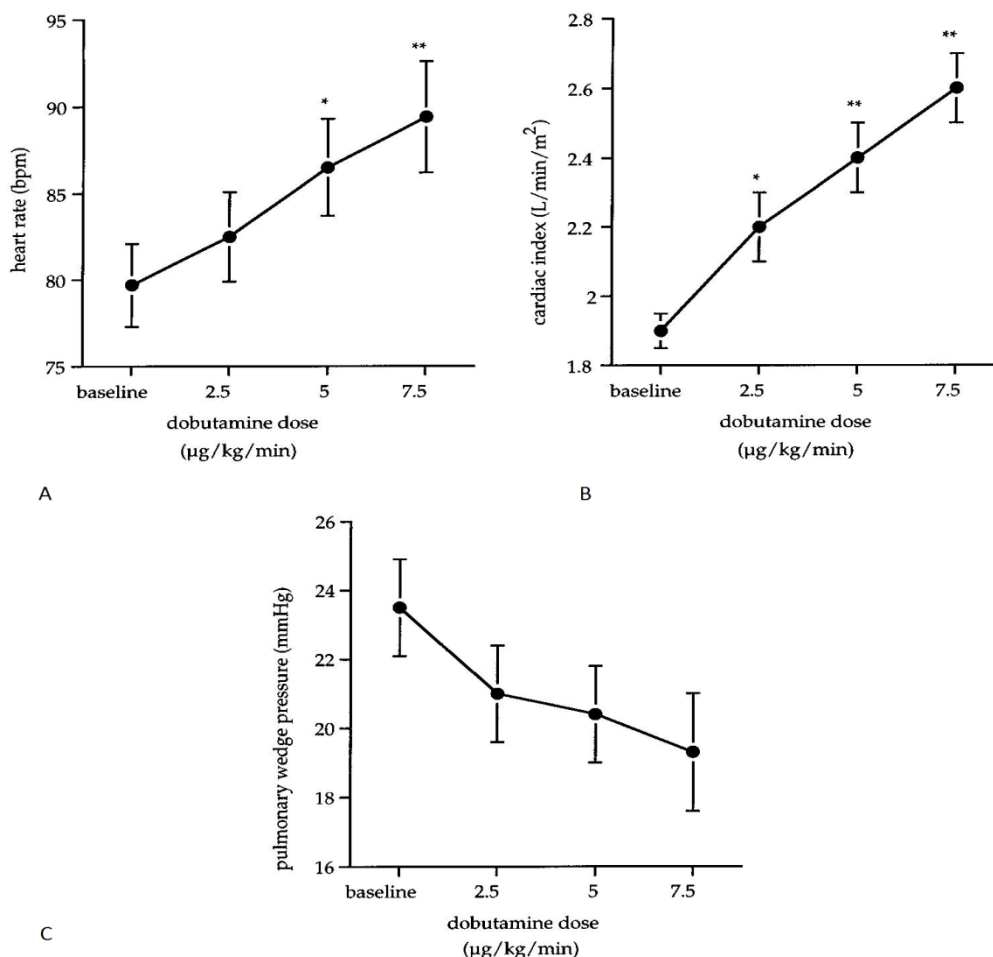
Tablica 9. Učinci 48h infuzije dobutamina (10 µg/kg/min) na hemodinamičke parametre i simpatičku aktivnost kod 9 pacijenata sa teškim zatajivanjem srca (Velez-Roa et al. 2003)

PARAMETRI	POLAZNE VRIJEDNOSTI	DOBUTAMIN
HR (otkucaj/min)	86 ± 5	89 ± 5
SABP (mm/Hg)	106 ± 7	105 ± 7
MABP (mm/Hg)	82 ± 3	76 ± 4
DABP (mm/Hg)	66 ± 4	60 ± 3
CO (L/min)	4,1 ± 0,4	5,8 ± 0,5
CI (L/min/m ²)	2,2 ± 0,2	3,1 ± 0,2
MPBP (mmHg)	38 ± 7	28 ± 7
PCP (mmHg)	25 ± 1	17 ± 1
RAP (mmHg)	10 ± 2	5 ± 1
MSNA (aktivnost/min)	77 ± 3	78 ± 5
TPR (dyne×s×cm ⁻⁵)	1759 ± 263	1099 ± 112

CO - cardiac output; CI - cardiac index; DABP - diastolic arterial blood pressure; HR - heart rate; MABP - mean arterial blood pressure; MPBP - mean pulmonary blood pressure; MSNA - muscle sympathetic nerve activity; PCP - pulmonary capillary pressure; RAP - right atrial pressure; SABP - systolic arterial blood pressure; TPR - total peripheral resistance.

Druga studija provedena na 13 pacijenata (NYHA III i IV) koji su primali 48h infuziju dobutamina je također pokazala u svih ispitanika porast minutnog volumena od najmanje 25% i srčanog indeksa, ali bez statistički značajnih promjena u frekvenciji i srednjem arterijskom tlaku (eng *mean arterial pressure*, MAP). Prosječna doza za grupu je bila 7,5 µg/kg/min (Krell et al. 1986). Infuzija dobutamina primijenjena tijekom 72h kod 25 pacijenata (NYHA IV) pokazala je značajan porast kontraktilne funkcije lijevog ventrikula, ali opet bez značajnih promjena HR, ventrikularne iritabilnosti i krvnog tlaka (Leier et al. 1977). Inicijalna doza je bila 2,5 µg/kg/min i povećavana je svakih 30 minuta do maksimalne doze od 10 µg/kg/min kod 5 pacijenata i 15 µg/kg/min kod 20 pacijenata. Svi pokazatelji porasta učinkovitosti lijevog ventrikula: ejekcijska frakcija (eng. *ejection fraction*, EF), pre-ejekcijski period (eng. *pre-ejection period*, PEP), ejekcijsko vrijeme lijevog ventrikula (eng. *left ventricular ejection time*, LVET) su postigli statističku značajnost $p < 0.05$, pri čemu je glavna mjera funkcije lijevog ventrikula bio omjer PEP/LVET. Tijekom 72h, u istoj

studiji, kod ispitanika je padala razina ureje i nitrata u krvi (eng. *blood urea nitrogen*, BUN) te kreatinina i to BUN 9,1%/dan i kreatinin 2,2%/dan dok je protok urina i razina natrija u urinu porasla. Još nekoliko studija pokazalo je gotovo iste rezultate učinaka dobutamina na poboljšanje simptoma (porast EF, srčanog indeksa, pomak iz NYHA IV u NYHA III), zatim smanjenje ureje i kreatinina u krvi, ali bez statistički značajnih promjena u srčanoj frekvenciji i plućnom kapilarnom tlaku (Hashim et al. 2015, Oliva et al. 1999, Applefield et al. 1987, Erlemaier et al. 1992, Yontar et al. 2010, Tariq, Aronow 2015).



Slika 2. Promjene srčane frekvencije (A), srčanog indeksa (B) i plućnog kapilarnog tlaka nakon infuzije dobutamina. HR: frekvencija srca (eng. *heart rate*); CI: srčani indeks (eng. *cardiac index*); PWP: plućni kapilarni tlak (eng. *pulmonary wedge pressure*). Prema: Oliva et al. 1999

5.2. Kontroverze i negativne strane primjene dobutamina

Neke studije su potvrdile u svojim istraživanjima da infuzija dobutamina uzrokuje porast mortaliteta ili uopće ne djeluje na mortalitet u smislu njegovog smanjivanja, odnosno da je utjecaj dobutamina na preživljavanje minimalan (Tacon et al. 2012, Hashim et al. 2015, Krell et al. 1986, Oliva et al. 1999, von Scheidt et al. 2016, Tariq, Aronow 2015). Zbog proaritmogenog djelovanja dobutamina i povećane potrošnje kisika tijekom primjene, logično bi bilo razmišljati da su to vrlo vjerojatni razlozi negativnog utjecaja dobutamina na mortalitet odnosno preživljavanje bolesnika. Jedna studija koja je uključivala 13 pacijenata sa teškim zatajivanjem srca (NYHA III i NYHA IV) koji su primali infuziju dobutamina (prosjeak grupe je bio 7,5 µg/kg/min) pokazala je poboljšanje simptoma i pomak u NYHA klasi prema boljem položaju, ali samo 3 pacijenata je preživjelo 26 tjedana koliko je trajala studija, pri čemu je dvoje od preživjelih tijekom istraživanja primalo amiodaron, potentni antiaritmik (Krell et al. 1986). Studije kronične primjene dobutamina tijekom 80-ih i početka 2000. godine su pokazale slabe rezultate, samo 50% ispitanika je preživjelo tijekom šestomjesečne primjene inotropa, a slaba stopa preživljenja je još izraženija kod osoba koji nisu kandidati za LVAD (eng. *Left ventricle assisted device*) ili transplantaciju, a primaju inotrope (Hashim et al. 2015). Neki rezultati pokazuju čak i porast mortaliteta (Capomolla et al. 2001, O'Connor et al. 1999). Iako dobutamin ima proaritmogeno djelovanje koje može biti povezano s povećanim smrtnim ishodom, rezultati jedne studije nisu pokazali porast mortaliteta u pacijenata koji su bili na terapiji dobutaminom. Dapače, lijek može biti vrlo koristan kod pacijenata koji čekaju transplantaciju srca (Erlemaier et al. 1992), pa je tako jedan od kriterija Eurotransplanta za stavljanje pacijenata na hitnu listu čekanja za transplantaciju srca

primjena inotropa (dobutamin i ostali) kao mosta do transplantacije (eng. *bridge to transplantation*), pod uvjetom da nisu na LVAD (von Scheidt et al. 2016). Zaključno u ovom poglavlju, meta-analiza provedena na 14 randomiziranih kliničkih pokusa istraživala je rezultate primjene dobutamina u usporedbi s placeboom (10 studija) i standardnom terapijom zatajivanja srca (4 studije), primarno uzimajući u obzir mortalitetni ishod (Tacon et al. 2012). Studije su provedene između 1982. i 2010. godine, a uključivale su ukupno 673 pacijenta svrstanih u NYHA III i NYHA IV funkcionalne skupine, s rasponom EF 20-26%. Primjena dobutamina je trajala u rasponu 24-72h/tjedan tijekom 3 tjedna do najviše 6 mjeseci. Primijenjene doze su se kretale od 1-7,5 do 15-35 µg/kg/min. Omjer šansi mortaliteta za pacijente sa teškim zatajivanjem srca koji su primali dobutamin u usporedbi s placeboom ili standardnom terapijom je iznosio 1,47 (95% raspon pouzdanosti 0,98-2,21, p=0,06). 13 od 14 studija je dalo podatke o mortalitetu. Meta-analiza je pokazala da dobutamin nije povezan s poboljšanjem mortalitetne statistike, a postoje i sugestije da njegova primjena povećava mortalitet. Iako rezultati ove studije nisu postigli statističku značajnost (p=0,06), istraživanje mortalitetne uloge dobutamina, a i uloge općenito u liječenju zatajivanja srca i dalje ima prioritetnu poziciju za buduće studije.

5.2.1. Utjecaj doze dobutamina na ishod liječenja

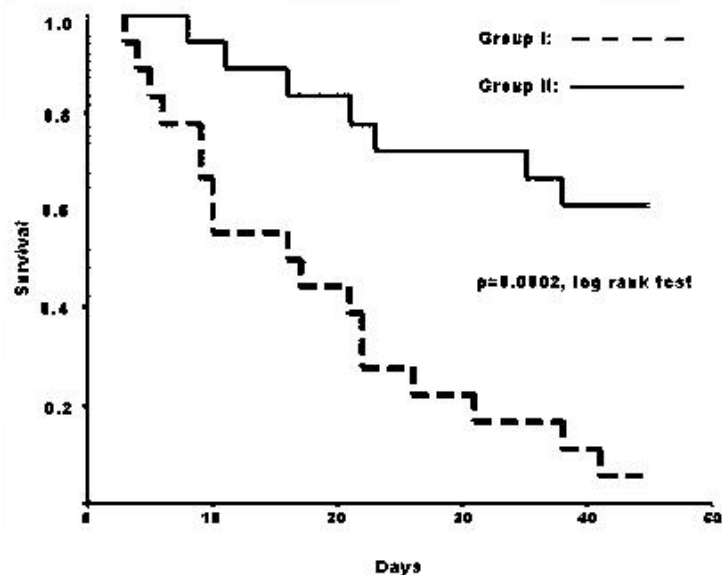
Kako je ranije navedeno u poglavlju 4.4., doziranje infuzije dobutamina kreće se u rasponu od 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ do maksimalne doze od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Podaci govore u prilog primjeni nižih doza (<5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) gledajući utjecaj infuzije na mortalitetnu statistiku (von Scheidt et al. 2016, Oliva et al. 1999). Jedna od navedenih studija uključila je 38 pacijenata (NYHA III, IV) s ejekcijskom frakcijom $\leq 30\%$, koji su nasumično stavljeni u grupu sa optimalnom standardnom dozom oralnih lijekova (većinom digoksin, ACE inhibitori i furosemid) i onu koja je primala dozu 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dobutamina tijekom 48h/tjedan tijekom 6 mjeseci. Doza je povećavana prema individualnim potrebama pojedinih pacijenata do doze od 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ili je bila primjenjivana do najviše 72 h/tjedan. Rezultati pri najnižoj dozi dobutamina od 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ su već pokazali porast CI, bez promjene HR ili PCP. Također, lijek nije uzrokovao porast broja ventrikularnih aritmija. Pacijenti su dobro podnosili primljene doze, ali nisu značajnije napredovali u funkcionalnom statusu, međutim, niža doza nije značajnije povećala mortalitet u odnosu na više doze kao što potvrđuju ranije studije, dapače, primjena nižih doza dobutamina može biti korisna i uspješna alternativa za pacijente sa značajnim zatajivanjem srca kod kojih konvencionalna terapija nije dala rezultate (Oliva et al. 1999). Druga studija također navodi da prolongirana primjena i više doze dobutamina (>5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) imaju slabije ishode i povećavaju mortalitet (von Scheidt et al. 2016).

6. Usporedba dobutamina s drugim lijekovima

6.1. Levosimendan

Levosimendan je kalcij-senzitizirajući lijek koji svoj inotropni učinak ostvaruje povećavanjem osjetljivosti miocita na intracelularni Ca^{2+} , ne mijenjajući razinu intracelularnog Ca^{2+} , što smanjuje rizik od ventrikularnih aritmija uzrokovanih povećanom razinom istih iona. Osim inotropnog učinka levosimendan ima i vazodilatacijski učinak djelovanjem na adenozin-trifosfat (ATP) kanale osjetljive na Ca^{2+} . Aktivacijom, točnije otvaranjem ovih kanala u glatkom mišićju krvnih žila, nastaje vazodilatacija, posljedično vazodilataciji smanjuje se preopterećenje (eng. *preload*) i naknadno opterećenje (eng. *afterload*), što je vrlo korisno za pacijente s dekompenziranim zatajivanjem srca jer za razliku od ostalih inotropa ne povećava potražnju miocita za kisikom. Hemodinamički učinak levosimendana očituje se porastom srčanog indeksa i smanjenjem PCP (Tariq, Aronow, 2015). Lijek je u upotrebi od 2000. godine i dostupan je u 60 zemalja. U svijetu su provedene studije učinkovitosti levosimendana i usporedba istog s dobutaminom. LIDO studija (eng. *Levosimendan infusion vs dobutamine*) je jedna od studija u kojoj je uspoređivan učinak levosimendana i dobutamina. U studiji su sudjelovala 203 pacijenta s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca. Rezultati su pokazali gotovo podjednak napredak pacijenata u smanjivanju simptomatologije, međutim, mortalitet pacijenata tijekom 180 dana bio je manji u grupi koja je primala levosimendan (Kivikko et al. 2016). Druga velika studija SURVIVE koja je provedena između 2003. i 2004. godine uključivala je 1327 pacijenata iz 9 zemalja. Ustrojena je kao randomizirani klinički pokus unutar 75 centara, a istraživala je učinak dobutamina i levosimendana na mortalitet pacijenata s akutnim zatajivanjem srca. Rezultati se razlikuju od prethodno

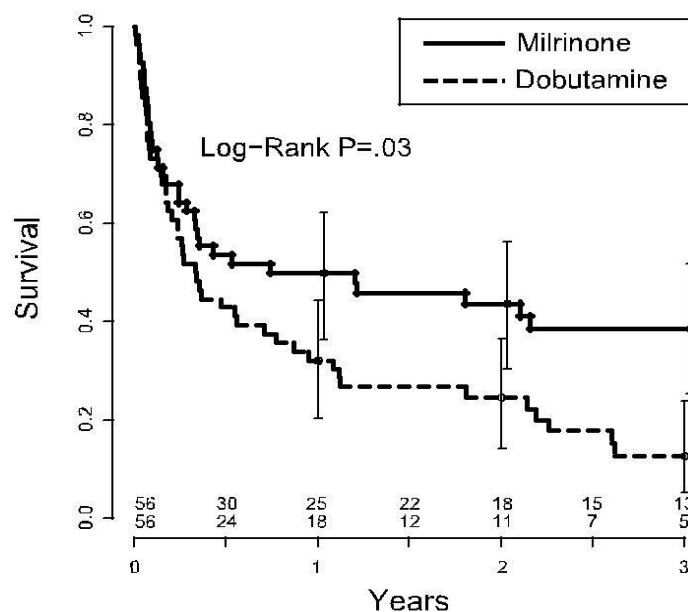
navedene studije jer SURVIVE studija nije pokazala statistički značajnu razliku mortaliteta tijekom 180 dana između dvije grupe (levosimendan 26% vs. dobutamin 28%), međutim, jedna od zemalja (Finska) nije imala takve rezultate (levosimendan 17% vs. dobutamin 40%) (Mebazaa et al. 2007). Autori finske studije niži mortalitet objašnjavaju većom primjenom β -blokatora i kraćim razmakom između randomizacije i početka primjene levosimendana (Kivikko et al. 2016). Ostali podaci također pokazuju zadovoljavajući porast EF i poboljšanje simptomatologije, ali niži mortalitet i morbiditet kod primjene levosimendana (Yontar et al. 2010, von Scheidt et al. 2016). Dodavanje levosimendana pacijentima rezistentnima na intermitentnu terapiju dobutaminom poboljšava simptomatologiju i povećava stopu preživljenja, također i dodavanje amodarona prevenira proaritmogene učinke dobutamina, ali ne utječe na hemodinamiku (Nanas et al. 2005). Iako levosimendan ima jednake hemodinamske učinke kao i dobutamin te povoljnije učinke na mortalitetnu statistiku, upotreba levosimendana je ograničena zbog značajno veće cijene lijeka.



Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja tijekom 45 dana za pacijente na terapiji dobutaminom (iscrtkano) i levosimendanom (puna crta). Prema: Nanas et al. 2005

6.2. Milrinon

Milrinon je biperidin iz skupine lijekova koji inhibiraju enzim fosfodiesterazu-3 (PDE-3). Zajedno s dobutaminom spada u dva najčešće korištena intravenska inotropa u SAD. Inhibicijom PDE-3 smanjuje se degradacija cAMP, a porastom cAMP raste aktivnost protein-kinaza odgovornih za povećan utok Ca^{2+} u stanice, čime raste kontraktilnost miokarda neovisno o stimulaciji β -receptora (povoljno kod pacijenata koji primaju β -blokatore), što ga čini različitim od djelovanja dobutamina. Osim ovog pozitivnog inotropnog učinka, milrinon je i periferni vazodilatator. Sukladno mehanizmu djelovanja milrinona, upotrebom istog nastaju dvije najčešće nuspojave, a to su aritmije (porast razine Ca^{2+}) i hipotenzija (periferna vazodilatacija). Inicijalne studije su pokazale redukciju re-hospitalizacije i napredak u poboljšanju simptomatologije kod primjene milrinona (Tariq, Aronow 2015). Proaritmogeni učinak milrinona može utjecati na mortalitetnu statistiku. Meta-analiza 21 randomiziranog kliničkog pokusa pokazala je statistički značajno veći mortalitet kod primjene milrinona u odnosu na placebo (Tariq, Aronow 2015), a retrospektivna analiza koja je uključivala 112 pacijenata sa D-stadijem zatajivanja srca (NYHA III i IV), a koji su bili podvrgnuti terapiji milrinonom i dobutaminom, nije pokazala statistički značajne razliku u stopama mortaliteta između dvije grupe (Gorodeski et al. 2009).



Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja za pacijente na terapiji dobutaminom (iscrtkano) i milrinonom (puna crta). Prema: Gorodeski et al. 2009

Uzimajući u obzir proaritmogeno djelovanje oba lijeka i veće stope mortaliteta, ovi inotropi bi trebali biti primjenjivani kod pomno odabranih pacijenata, primjerice kao most za transplantaciju ili primjenu mehaničke potpore srca te kao palijativna terapija za pacijente koji nisu kandidati za ranije navedene napredne terapijske postupke liječenja uznapredovalog zatajivanja srca (Tariq, Aronow 2015).

6.3. Natrijev nitroprusid

Nitroprusid spada u skupinu vazodilatatora i dolazi u obliku natrijeve soli. Jedan je od lijekova koji svoj učinak postižu otpuštanjem dušikovog oksida (NO), aktivne komponente kemijskog spoja. Odvajanjem od Na-nitroprusida u krvi NO aktivira gvanilat-ciklazu u glatkim mišićima krvnih žila, posljedično čemu raste razina cGMP, koji aktivira protein-kinazu G rezultirajući relaksacijom glatkih mišića, dakle vazodilatacijom (više arteriola nego venula). Na-nitroprusid najčešće se primjenjuje intravenski kod liječenja hipertenzivnih kriza, a kako zbog smanjenja perifernog otpora (dilatacija arteriola) i venskog povrata (dilatacija venula) smanjuje preload i afterload, koristan je kod liječenja bolesnika sa zatajivanjem srca jer kombinacijom ova dva efekta povećava minutni volumen. Najčešće popratne pojave vezane uz primjenu Na-nitroprusida su: hipotenzija, tahikardija, palpitacije i bradikardija. Uspoređujući učinke Na-nitroprusida na poboljšanje simptomatologije i funkcionalnog statusa kod bolesnika sa teškim zatajivanjem srca u odnosu na dobutamin, nema značajne razlike između ova dva lijeka jer oba poboljšavaju simptomatologiju i funkcionalni status. Ipak, rezultati jedne studije prednost daju Na-nitroprusidu. Studija je provedena na 113 pacijenata (NYHA III i IV) koji su primali infuzije dobutamina u jednoj i Na-nitroprusida u drugoj grupi. U zaključku autora studije stoji da je intermitentna primjena Na-nitroprusida efikasnija u poboljšanju simptomatologije i funkcionalnog statusa te sigurnija od dobutamina zbog manjeg mortaliteta (28% vs. 58%) te manjeg broja re-hospitalizacija. Najčešća nuspojava kod primjene Na-nitroprusida je bila hipotenzija, koja nije utjecala na stabilnost pacijenata, dok je dobutamin kod troje pacijenata uzrokovao ventrikularne tahikardije koje su zahtijevale elektrokardioverziju (Capomolla et al. 2001).

7. Zaključak

Sumirajući rezultate studija proučenih za ovaj rad mogu se donijeti konkretni zaključci. Dobutamin ima potencijalni proaritmogeni efekt koji ga zasigurno povezuje s porastom mortaliteta, što je spomenuto u rezultatima studija ranije navedenih u tekstu. Iz tog razloga lijek bi se trebao primjenjivati kod bolesnika koji zaista imaju indikaciju, a to je zatajivanje srca kao osnovni problem, zajedno sa simptomima malog minutnog volumena (hladne okrajine, oligurija, azotemija, slab odgovor na diuretike, mentalna konfuzija, snižen tlak pulsa, hiponatrijemija). Ako postoje gore navedeni uvjeti, bolesnike obavezno moramo monitorirati i lijek davati u početno niskim dozama, pa prateći individualni odgovor svakog pacijenta dozu povećavati dok ne dobijemo zadovoljavajući odgovor.

Ostali lijekovi koji se koriste za liječenje zatajivanja srca imaju svoje prednosti i mane u odnosu na dobutamin, pa tako levosimendan ima jednaki hemodinamski efekt, ali bolji utjecaj na preživljenje, i za pacijente povoljniji način primjene (daje se kroz jedan dan, a učinak traje tjednima). Nedostatak u odnosu na dobutamin mu je cijena, što je vrlo bitan čimbenik u hrvatskom zdravstvenom sustavu. Milrinon zbog proaritmogenog djelovanja nema prednosti nad dobutaminom i koristi se samo kao most do transplantacije ili kao palijativna terapija za pacijente rezistentne na djelovanje dobutamina. Nitroprusid predstavlja dobru alternativu (bolje preživljenje), ali primjena mu je ograničena na pacijente koji nisu jako hipotenzivni ili u šoku. Primjerice, nitroprusid je bolji u stanjima kada je potrebna redukcija perifernog vaskularnog otpora, a manje inotropni efekt (akutna aorta, mitralna regurgitacija).

Na kraju, imajući na umu ove činjenice, ne primjenjivanje dobutamina u opravdanim indikacijama, unatoč nekim negativnostima, bio bi *vitium artis*.

8. Zahvale

Veliko hvala upućujem doc. dr. sc. Matiasu Trbušiću na stručnom usmjeravanju, pomoći i vodstvu, savjetima i strpljenju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim dragim kolegama i prijateljima iz Osijeka i Zagreba što su vrijeme studiranja učinili zanimljivim i zabavnim.

Beskrajno hvala mojim roditeljima i bratu na bezuvjetnoj podršci, razumijevanju i velikom strpljenju tijekom cijelog mog školovanja.

9. Literatura

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M (2014) The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014;63;1123-33
2. Applefield MM, Mewman KA, Sutton FJ, Reed WP, Roffman DS, Talesnick BS, Grove WR (1987) Outpatient dobutamine and dopamine infusions in the management of chronic heart failure: clinical experience in 21 patients. *Am Heart J* 1987;114:589-595
3. Beers MH, Berkow R (1999) *The Merck manual of diagnosis and therapy*; Whitehouse station N.J. Merck research laboratories
4. Biaggioni I, Robertson D (2011) *Agonisti adrenergičkih receptora i simpatomimetici*, Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*, Zagreb, Medicinska naklada
5. Capomolla S, Febo O, Opasich C, Guazzotti G, Caporotondi A, La Rovere MT, Gnemmi M, Mortara A, Vona M, Pinna GD, Maestri R, Cobelli F (2001) Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *European Journal of Heart Failure* 2001;3;601-610
6. De Vore AD, Cox M, Eapen ZJ, Yancy CW, Bhatt DL, Heidenreich PA, Peterson ED, Fonarow GC, Hernandez AF (2016) Temporal trends and variation in early scheduled follow-up after a hospitalization for heart failure. Findings from get with guidelines-heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9;1-8
7. Erlemeier HH, Kupper, Bleifeld W (1992) Intermittent infusion of dobutamine in the therapy of severe congestive heart failure. Long-term effects and lack of tolerance. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992;6;391-398
8. Gorodeski EZ, Chu EC, Reese JR, Shishehbor MH, Hsieh E, Starling RC (2009) Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2;320-324
9. Hashim T, Sanam K, Revilla-Martinez M, Morgan CJ Tallaj JA, Pamboukian SV, Loyaga-Rendon RY, George JF, Acharya D (2015) Clinical characteristics and

- outcomes of intravenous inotropic therapy in advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8;880-886
10. <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Dobutamin-Panpharma-250-mg20-ml-koncentrat-za-otopinu-za-infuziju>
 11. http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-12-02-37_.pdf
 12. <http://www.rxlist.com/dobutamine-drug/indications-dosage.htm>
 13. <https://en.wikipedia.org/wiki/Dobutamine>
 14. Kivikko M, Pollesello P, Tarvasmäki T, Sarapohja T, Nieminen MS, Harjola VP (2016) Effect of baseline characteristics on mortality in SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: sub-analysis of the Finnish patients. *International Journal of Cardiology.* 2016;215;26-31
 15. Krell MJ, Kline EM, Bates ER, Hodgson JM, Dilworth LR, Laufer N, Vogel RA, Pitt B (1986) Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986;112;787-791
 16. Leier CV, Webel J, Bush CA (1977) The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation. AHA Journals.* 1977;56;468-472
 17. Mann DL, Chakinala M (2012) Heart failure and cor pulmonale, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, McGraw-Hill
 18. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA.* 2007;297(17):1883-1891
 19. Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalou EP, Ntalianis A, Tsolakis E, Terrovitis JV, Kanakakis J, Nanas SN, Alexopoulos GP, Anastasiou-Nana MI (2005) Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2005;95:768-771
 20. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghide M, Califf RM (1999) Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death

- in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1999 Jul;138(1 Pt 1):78-86
21. Oliva F, Latini R, Politi A, Staszewsky L, Maggioni AP, Nicolis E, Mauri F (1999) Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J* 1999;138:247-253
 22. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A (2012) Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2012;38:359-367
 23. Tariq S, Aronow WS (2015) Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure. *Int. Mol. Sci.* 2015;16:29060-29068
 24. Tuttle RR, Mills J (1975) Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975;36:185
 25. Velez-Roa S, Renard M, Degaute JP, van de Borne P (2003) Peripheral sympathetic control during dobutamine infusion: effects of aging and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1605-1610
 26. Von Scheidt W, Pauschinger M, Ertl G (2016) Long-term intravenous inotropes in low-output terminal heart failure? *Clin Res Cardiol* 2016;105:471-481
 27. Miličić D (2008) Zatajivanje srca, Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak
 28. Yontar OC, Yilmaz MB, Yalta K, Erdem A, Tandogan I (2010) Acute effects of levosimendan and dobutamine on QRS duration in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(6):738-742

10. Životopis

OSOBN INFORMACIJE	<p>Zlatan Orač Modruška 13, 10 000 Zagreb (Hrvatska) +385 98 9011 217 oraczlatan@gmail.com</p> <p>Spol: muški Datum rođenja: 14.07.1990. Državljanstvo: hrvatsko</p>
OBRAZOVANJE	<p>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2011.-2016.)</p> <ul style="list-style-type: none">demonstrator na kolegiju pedijatrija (2015.-2016.) <p>Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet (2009.-2011)</p> <ul style="list-style-type: none">demonstrator na katedri za anatomiju (2010.-2011.)član Sudetskog zbora <p>IX. gimnazija, Zagreb (2005.-2009.)</p> <ul style="list-style-type: none">pohvala Nastavničkog vijeća za učenika generacije (2008./2009.) radi iznimnih sportskih postignuća i odličnog uspjeha tijekom cijelog školovanja
DODATNO USAVRŠAVANJE	<p>XI. kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata (2014.)</p> <p>V. kongres Hrvatskog društva za oralnu kirurgiju (2014.)</p>
OSOBN VJEŠTINE	<p>Strani jezici</p> <ul style="list-style-type: none">engleski (C1)talijanski (A2)njemački (A1) <p>Računalne vještine</p> <ul style="list-style-type: none">Microsoft Office™ (Word, Excel, PowerPoint, Outlook)Internet <p>Vozačka dozvola (od 2014.)</p> <ul style="list-style-type: none">AM, B <p>Nacionalni sudac muške sportske gimnastike (2006.-2012.)</p>
SPORTSKA POSTIGNUĆA	<p>17. prvenstvo Hrvatske u muškoj sportskoj gimnastici - juniorski prvak Hrvatske u muškoj sportskoj gimnastici na tlu, konju s hvataljkama, viceprvak u višeboju (2008.)</p> <p>Međunarodno natjecanje 17. memorijal "Stjepan Boltižar"- drugo mjesto na konju s hvataljkama (2008.)</p> <p>16. višebojsko prvenstvo Hrvatske - seniorski viceprvak Hrvatske (2007.)</p> <p>Međunarodno natjecanje u Poreču - treće mjesto u višeboju, treće mjesto na konju s hvataljkama, treće mjesto na preči (2007.)</p>
ČLANSTVA	<p>Zagrebačko tjelovježbeno društvo Hrvatski Sokol</p> <ul style="list-style-type: none">član kluba od 1997.član Upravnog vijeća od 2016.