

Primjena vazoaktivnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja

Kurečić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:448378>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dora Kurečić

**Primjena vazoaktivnih lijekova u jedinicama
intenzivnog liječenja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

KRATICE

ADH – antidiuretski hormon

AVP – arginin vazopresin

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

CaO₂ – sadržaj kisika u arterijskoj krvi

COMT – katekol-O-metiltransferaza

CvO₂ – sadržaj kisika u venskoj krvi

CVP – central venous pressure; centralni venski tlak

EO₂ – ekstrakcijski omjer

DAG – diacil-glicerol

DO₂ – dostava kisika

Hb – hemoglobin

IP₃ – inozitol trifosfat

MAO – monoaminooksidaza

MAP – mean arterial pressure; srednji arterijski tlak

Na⁺/K⁺ATPaza – natrij/kalij adenzin trifosfataza tj. natrij-kalij pumpa

NIRS – Near-Infrared Spectroscopy; bliska infracrvena spektroskopija

OH – hidroksilna skupina

PaO₂ – parcijalni tlak kisika

PDE₃ – fosfodiesteraza tip 3

PIP₂ – fosfatidilinozitol bisfosfat

PLC – fosfolipaza C

SaO₂ – saturacija hemoglobina kisikom

SAP – systolic arterial pressure; sistolički arterijski tlak

SBP – systolic blood pressure; sistolički krvni tlak

SMV – srčani minutni volumen

TSH – thyroid stimulating hormone; tiroidni stimulirajući hormon

VIS – vasoactive-inotropic score; vazoaktivno-inotropni indeks

VO₂ – potrošnja kisika

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. DOSTAVA I POTROŠNJA KISIKA	1
1.2. PATOFIZIOLOGIJA CIRKULATORNOG ZATAJENJA.....	2
2. POVIJEST	3
3. STRUKTURA LIJEKOVA.....	5
4. MEHANIZAM DJELOVANJA.....	8
5. FARMAKOKINETIKA.....	11
6. FARMAKODINAMIKA	12
6.1. ALFA-RECEPTORI	12
6.2. BETA-RECEPTORI	12
6.3. RECEPTORI ZA VAZOPRESIN	13
6.4. RECEPTORI ZA DOPAMIN	13
7. VAZOAKTIVNI LIJEKOVI	14
7.1. KLINIČKA PROCJENA	14
7.2. VAZOAKTIVNO-INOTROPNI INDEKS	14
7.3. VAZOPRESORI I INOTROPI	15
7.3.1. ADRENALIN	15
7.3.2. NORADRENALIN.....	18
7.3.3. IZOPROTERENOL.....	19
7.3.4. DOPAMIN	20
7.3.5. DOBUTAMIN	21
7.3.6. MILRINON.....	22
7.3.7. FENILEFRIN.....	22
7.3.8. VAZOPRESIN	23
7.3.9. EFEDRIN.....	24

7.3.10. DIGOKSIN	24
7.3.11. LEVOSIMENDAN.....	25
8. SPECIFIČNA KLINIČKA STANJA	28
8.1. SEPTIČKI ŠOK.....	28
8.2. KARDIOGENI ŠOK	29
8.3. DESNOSTRANO ZATAJENJE SRCA.....	30
8.4. KARDIOPULMONALNA REANIMACIJA	30
9. MONITORING.....	33
10. ZAKLJUČAK.....	35
ZAHVALE	36
LITERATURA.....	37
ŽIVOTOPIS.....	43

SAŽETAK

Primjena vazoaktivnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja

Dora Kurečić

Primjena vazoaktivnih lijekova od velikog je značaja u jedinicama intenzivnog liječenja te se prvenstveno primjenjuju kod hemodinamski nestabilnih pacijenata s ciljem stabilizacije krvnog tlaka, srčanog minutnog volumena te posljedično odgovarajuće perfuzije tkiva. Vazoaktivne lijekove potrebno je uvesti u terapiju kod pacijenata s neadekvatnim odgovorom na potporu oksigenacijom, ventilacijom i volumnom nadoknadom tekućine. Oni uključuju vazopresore koji imaju izražen učinak vazokonstrikcije, dok lijekovi sa inotropnim učinkom djeluju na srčanu funkciju. Odabir vazoaktivnih lijekova u terapiji ovisi o pacijentovom stanju te etiologiji nastanka hemodinamske nestabilnosti. Neka od stanja koja zahtijevaju potporu vazoaktivnim lijekovima su septički šok, kardiogeni šok, srčano zatajenje, kardiopulmonalna reanimacija, anafilaktički šok itd. Primjena vazoaktivnih lijekova zahtijeva kontinuirano praćenje hemodinamskih funkcija, kao što su krvni tlak, srčani minutni volumen te srčana frekvencija, laboratorijskih vrijednosti i kliničkih znakova kako bi se izbjegle komplikacije i osigurao terapijski učinak. Doziranje lijekova često se titrira prema klinički vidljivom učinku kako bi se izbjegle nuspojave poput ishemije miokarda ili aritmija. Uspješna primjena vazoaktivnih lijekova ovisi o stručnosti medicinskog tima, kontinuiranom praćenju pacijenata i pridržavanju protokola.

Ključne riječi: vazoaktivni lijekovi, jedinica intenzivnog liječenja, vazopresori, inotropni lijekovi, šok

SUMMARY

Administration of vasoactive drugs in intensive care units

Dora Kurečić

The administration of vasoactive drugs is of great importance in intensive care units. They are primarily used in hemodynamically unstable patients with the aim of stabilizing blood pressure, cardiac output, and consequently ensuring adequate tissue perfusion. Vasoactive drugs should be introduced into therapy in patients with an inadequate response to oxygenation, ventilation, and fluid resuscitation. These include vasopressors, which have a pronounced vasoconstrictive effect, while drugs with inotropic effects act on cardiac function. The choice of vasoactive drugs in therapy depends on the patient's condition and the etiology of the hemodynamic instability. Some conditions that require support with vasoactive drugs include septic shock, cardiogenic shock, heart failure, cardiopulmonary resuscitation, anaphylactic shock, etc. The administration of vasoactive drugs requires continuous monitoring of hemodynamic functions such as blood pressure, cardiac output, and heart rate, as well as laboratory values and clinical signs to avoid complications and ensure therapeutic effectiveness. Drug dosages are often titrated according to the clinically visible effect to avoid side effects such as myocardial ischemia or arrhythmias. The successful administration of vasoactive drugs relies on the expertise of the medical team, ongoing patient monitoring and adherence to protocols.

Key words: vasoactive drugs, intensive care units, vasopressor, inotrope, shock

1. UVOD

Vazoaktivni lijekovi su farmakološki agensi koji utječu na tonus krvnih žila i srčanu funkciju kako bi regulirali cirkulaciju krvi u organizmu te perfuziju tkiva. Ovi lijekovi su od značajne koristi u jedinicama intenzivnog liječenja budući da imaju ključnu ulogu u stanjima šoka, srčanog zatajenja, srčanog aresta, sepse, hipotenzije ili stanjima nakon operativnih zahvata. Zadatak vazoaktivnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja je ponajprije obnoviti perfuziju tkiva u stanjima šoka.

Hipovolemijski, kardiogeni i opstruktivni šok karakterizirani su smanjenim srčanim minutnim volumenom, arterijskim tlakom i vazokonstrikcijom periferne cirkulacije. Distributivni šok obilježen je kompleksnim međudjelovanjem patološke vazodilatacije, relativne i apsolutne hipovolemije, depresije miokarda i redistribucije protoka krvi koji se javljaju kao odgovor na upalni proces (1).

Vazoaktivni lijekovi uključuju inotropne lijekove i vazopresore. Inotropni lijekovi djeluju na srce povećavajući frekvenciju i snagu kontrakcija što rezultira povećanim srčanim minutnim volumenom i sistemskim krvnim tlakom, dok vazopresori dominantno imaju vazokonstriktorski učinak na perifernu vaskulaturu što rezultira povećanjem srednjeg arterijskog tlaka. Cilj ovih lijekova je uspostaviti perfuziju tkiva do fiziološke razine (2). Primjena vazoaktivnih lijekova zahtjeva preciznu procjenu kliničkog stanja, kontinuirano praćenje hemodinamskih parametara te individualizirani pristup u odabiru i doziranju lijekova.

1.1. DOSTAVA I POTROŠNJA KISIKA

Glavni zadatak cirkulacije je osigurati tkivima i organima adekvatnu opskrbu kisikom kako bi stanice mogle održavati homeostazu i funkciju. Čimbenici koji utječu na dostavu kisika su srčani minutni volumen (SMV) i sadržaj kisika u arterijskoj krvi (CaO_2). Sadržaj kisika u arterijskoj krvi obuhvaća dvije komponente, a to su kisik vezan za hemoglobin (Hb) i otopljeni kisik. Količina kisika koja će biti vezana za hemoglobin ovisi o koncentraciji hemoglobina, afinitetu hemoglobina za kisik i samim time saturacijom hemoglobina kisikom (SaO_2). Druga komponenta, tj. otopljeni kisik, ovisi o parcijalnom tlaku kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) i smatra se zanemarivom zbog niskog koeficijenta topljivosti kisika u plazmi. Dostava kisika (DO_2) tkivima može se izračunati prema slijedećoj formuli:

$$DO_2 = SMV \times CaO_2$$

$$= SMV \times [(Hb \times 1.34 \times SaO_2) + (0.003 \times PaO_2)].$$

Mjeru koja govori o kisiku koji stanica preuzme i iskoristi u metaboličkim procesima označavamo s VO_2 , a može se izračunati prema slijedećoj formuli:

$$VO_2 = SMV \times (CaO_2 - CvO_2).$$

CaO_2 označava sadržaj kisika u arterijskoj krvi, dok CvO_2 predstavlja sadržaj kisika u venskoj krvi. Također, moguće je izračunati i frakciju dostavljenog kisika koju tkivo unosi, a nju nazivamo ekstrakcijski omjer. Računa se prema slijedećoj formuli:

$$EO_2 = VO_2/DO_2. (3,4)$$

1.2. PATOFIZIOLOGIJA CIRKULATORNOG ZATAJENJA

Jedan od glavnih uzroka hospitalizacije pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja je stanje šoka, a definirano je padom srednjeg arterijskog tlaka (MAP) ispod 60 mmHg te sistoličkog arterijskog tlaka (SAP) ispod 90 mmHg ili smanjenje SAP za više od 40mmHg od uobičajene vrijednosti. Karakteriziran je makrohemodinamskom nestabilnošću koja dovodi do neadekvatne ravnoteže između opskrbe i potražnje kisika, a pad DO_2 u početku se kompenzira povećanjem EO_2 , dok se VO_2 u početku održava. Kada kapacitet ekstrakcije kisika u tkivima bude nadmašen, dolazi do pada potrošnje kisika te porasta koncentracije laktata što ukazuje na prelazak staničnog metabolizma s aerobnog na anaerobni te dovodi do smanjenja metabolizma i funkcije tkiva. Sve navedeno rezultira vidljivim kliničkim znakovima zatajenja organa (3). Vazoaktivni lijekovi mogu pozitivno utjecati na DO_2 budući da djeluju na tonus krvnih žila i srčanu funkciju što može promijeniti protok i krvni tlak. Primjerice, dobutamin pozitivno utječe na snagu srčanih kontrakcija što rezultira povećanim SMV te njegovi vazodilatacijski učinci smanjuju otpor i povećavaju protok krvi kroz tkiva što rezultira većim DO_2 . Također, noradrenalin uzrokuje vazokonstrikciju koja dovodi do povišenja krvnog tlaka što može povećati perfuziju i DO_2 , no prekomjerna vazokonstrikcija može negativno utjecati na protok krvi kroz mikrocirkulaciju i otežati dostavu kisika na staničnoj razini. Vazoaktivni lijekovi mogu pozitivno utjecati na DO_2 , no njihova primjena mora biti uravnotežena kako bi se izbjegli negativni učinci, a izbor i doziranje lijekova ovisi o specifičnim potrebama i stanju pacijenta.

2. POVIJEST

Vazoaktivni lijekovi imaju bogatu povijest i opsežnu kliničku primjenu. Početci identifikacije i izolacije vazoaktivnih tvari temeljili su se na ekstrakciji iz biljaka i endokrinih žlijezda. Primjerice, već više od dvije tisuće godina, efedrin se primjenjuje u medicinskoj praksi u Kini kao dijaforetik i stimulans cirkulacije kao aktivna komponenta kineskog lijeka ma huang. 1924.g. uveden je u zapadnjačku medicinu kao prvi lijek sa simpatomimetičkim učincima nakon oralne primjene. Sve do konačne izolacije lijeka, ekstrahirao se iz biljke Ephedra sinica (5,6).

Nadalje, lijek foksoglov, poznat kao digoksin, korišten je stoljećima. Britanski liječnik, William Withering, prvi je detaljno opisao terapijske učinke, ali i nuspojave digoksina u liječenju zatajenja srca u knjizi *An Account of the Foxglove and Some of its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy, and Other Diseases* objavljenoj 1785.g. (7).

Oliver i Schäfer 1895.g. objavljuju članak pod naslovom *On the Physiological Action of Extracts of Pituitary Body and certain other Glandular Organs* u kojem opisuju istraživanje fizioloških učinaka ekstrakta hipofize i drugih određenih žlijezdanih organa. Istraživanje su provodili i na nadbubrežnoj žlijezdi te zaključili da njezin „ekstrakt“ uzrokuje kontrakciju arterija i povećava otkucaje srca, a „ekstrakt“ iz hipofize posjeduje vazopresorsku aktivnost. Istraživanje je pružilo temelje za daljnje razumijevanje hipofize i drugih žlijezdanih organa te doprinijelo osnovama endokrinologije kao znanstvene discipline (8).

Počeci medicinske kemije bili su usmjereni na izdvajanje sve čišćih aktivnih tvari iz prirodnih izvora, ali s vremenom se prešlo na kemijsku sintezu lijekova. Barger i Ewins su prvi uspješno sintetizirali dopamin 1910. godine te primijetili njegovu vazopresorsku učinkovitost. Nadalje, Nobelova nagrada za postignuće u kemiji 1955.godine pripala je Du Vigneaudu za prvu uspješnu sintezu polipeptidnog hormona vazopresina, a von Euler je svojim istraživanjima potvrdio da noradrenalin posreduje u aktivnosti simpatičkog živčanog sustava što mu je 1970. godine također donijelo Nobelovu nagradu.

Lijekovi se razvijaju i u suvremeno doba, ali s naglaskom na proizvodnju lijekova s određenim karakteristikama. Dobutamin je sintetiziran početkom 1970. godine s ciljem pružanja visoke razine inotropnog učinka bez vazodilatacijskih ograničenja koja se javljaju prilikom primjene izoproterenola. Slično tome, miliridon je sintetiziran početkom 1980. godine kao alternativa amrinonu, ali sa smanjenom učestalosti groznice i trombocitopenije

koje su ograničavale upotrebu amrinona. Kontinuirano se i danas istražuju i razvijaju novi agensi koji djeluju kao vazopresori i inotropi (9).

3. STRUKTURA LIJEKOVA

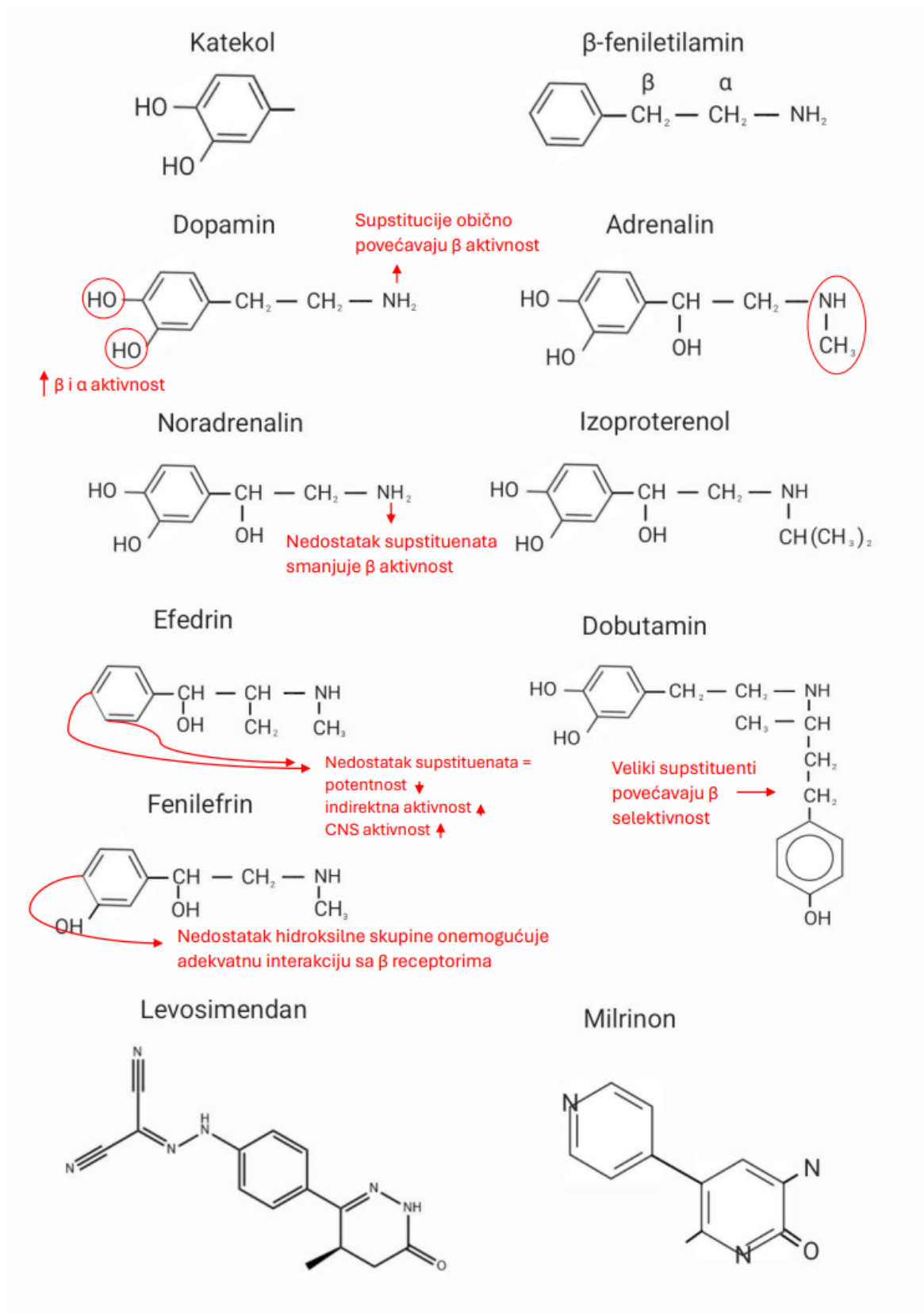
Lijekovi koji oponašaju djelovanje adrenalina i noradrenalina tradicionalno su zvani simpatomimetici te mnogi od ovih lijekova, koji potječu iz spoja β -feniletilamina, dijele strukturne sličnosti koje čine osnovu njihovog farmakološkog djelovanja. Izvorni spoj iz kojeg se sintetiziraju simpatomimetički lijekovi je feniletilamin te se sastoji od benzenskog prstena i etilaminskog bočnog lanca. Mnogi od njih također se nazivaju katekolamini zbog prisutnosti hidroksilnih skupina (-OH) na 3. i 4. poziciji benzenskog prstena. Najjednostavniji primjer katekolamina je dopamin koji je ujedno i metabolička preteča adrenalina i noradrenalina.

Modifikacije na benzenskom prstenu, terminalnoj amino-skupini i na α ili β ugljikovom atomu amino-lanca rezultiraju razlikama u afinitetu lijekova za α i β receptore. Katekolamini imaju maksimalnu α i β aktivnost zahvaljujući hidroksilnim skupinama na 3. i 4. poziciji te odsustvo jedne od njih značajno umanjuje njihovu potentnost. Fenilefrin i efedrin nisu klasificirani kao katekolamini zbog nedostatka hidroksilnih skupina na benzenskom prstenu. Primjerice, fenilefrin ima manji afinitet za α receptore od adrenalina, ali upravo nedostatak jedne od hidroksilnih skupina sprječava učinkovito vezanje na β receptor unatoč N-metilnoj supstituciji pa ga smatramo selektivnim α -agonistom. Nedostatak hidroksilacije efedrina značajno smanjuje njegovu sposobnost izravnog poticanja adrenergičkih receptora, no prisutnost metilne skupine na α -ugljikovom atomu onemogućuje oksidaciju od strane monoaminoooksidaze što produljuje njegovo djelovanje. Međutim, prisutnost -OH skupine pogoduje inaktivaciji katekolamina nakon oralne konzumacije zbog nazočnosti katekol-O-metiltransferaze u crijevima i jetri pa samim time nedostatak -OH skupine povećava bioraspoloživost i produljuje trajanje učinka (6). Većina katekolamina ima kratak poluživot, obično između 1 i 2 minute te se stabilna koncentracija u krvi postiže u roku od 5 do 10 minuta nakon početka kontinuirane primjene što omogućuje brzo titriranje lijeka do kliničkog cilja, kao što je prosječni arterijski tlak (2).

Aktivacija β receptora ovisi o veličini alkilnih supstituenata na amino-skupini. Primjerice, izoproterenol i dobutamin imaju glomazne bočne lance i kao takvi pokazuju visoku selektivnost prema β receptorima. Noradrenalin, poput adrenalina, potječe od β -feniletilamina, ali nedostatak N-supstitucije smanjuje njegovu aktivnost na β receptorima. Također, zamjenom amino-skupine za izopropilnu skupinu aktivnost na β receptorima se

povećava. S druge strane, što je veći supstituent na amino-skupini, smanjuje se afinitet za α -receptore (6).

Postoje vazoaktivni lijekovi koji se strukturno ne podudaraju sa navedenim simpatomimeticima, ali niti jedan sa drugim, a primjer su vazopresin, milrinon te levosimendan. Vazopresin je po strukturi nonapeptidni hormon građen od prstena sa 6 aminokiselina i bočnim lancem od 3 aminokiseline koje redoslijedom uključuju cistein, tirozin, fenilalanin, glutamin, asparagin, cistein, prolin, arginin, glicin (9). Zatim, milrinon je derivat amrinona koji pripada klasi biperidina te sadrži metilnu i karbononitrilnu skupinu, a levosimendan po strukturi pripada derivatu piradazon-dinitrila (9,10).



Slika 1. Kemijske strukture simpatomimetičkih lijekova.

4. MEHANIZAM DJELOVANJA

Mehanizam djelovanja vazoaktivnih tvari uključuje utjecaj na oslobađanje, korištenje ili zadržavanje unutarstaničnog kalcija. One se dijele na dvije glavne skupine temeljem toga ovise li njihova djelovanja o povećanju unutarstaničnog cikličkog adenozin 3,5-monofosfata (cAMP) te su prikazane u Tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija inotropna

cAMP OVISNI	cAMP NEOVISNI
KATEKOLAMINI (β -adrenergički agonisti) Adrenalin Noradrenalin Dopamin Dobutamin Izoproterenol	KATEKOLAMINI (α -adrenergički agonisti) Adrenalin Noradrenalin Dopamin
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE Amrinon Milrinon Levosimendan	DIGOKSIN
KALCIJEVI SENZIBILIZATORI Levosimendan	HORMONI ŠTITNJAČE
GLUKAGON	

Prema: Oh's Intensive Care Manual (2018), str. 1077. (2)

Zajednički cilj lijekovima koji povećavaju inotropni učinak je pozitivan učinak na interakciju iona kalcija s aktinom i miozinom u kardiomiocitu iako to čine različitim mehanizmima. β -agonisti, inhibitori fosfodiesteraze, srčani glikozidi i kalcijevi senzibilizatori čine to svaki na svoj jedinstven način (Slika 2).

Lijekovi koji djeluju na β_1 receptore (adrenalin, dobutamin, dopamin, izoproterenol, a u manjoj mjeri i efedrin te noradrenalin) stimuliraju receptor na sarkolemi kardiomiocita te dolazi do aktivacije Gs proteina što posljedično pobuđuje adenilat-ciklazu koja povećava

stvaranje cikličkog adenozin monofosfata (cAMP). Ciklički adenozin monofosfat aktivira protein kinazu A što rezultira fosforilacijom i većom vjerojatnošću za otvaranjem kalcijevih kanala ovisnih o naponu. Povećana aktivnost kalcijevih kanala dovodi do većeg ulaska kalcija u stanicu, što potiče interakciju aktina i miozina te uzrokuje kontrakciju miocita.

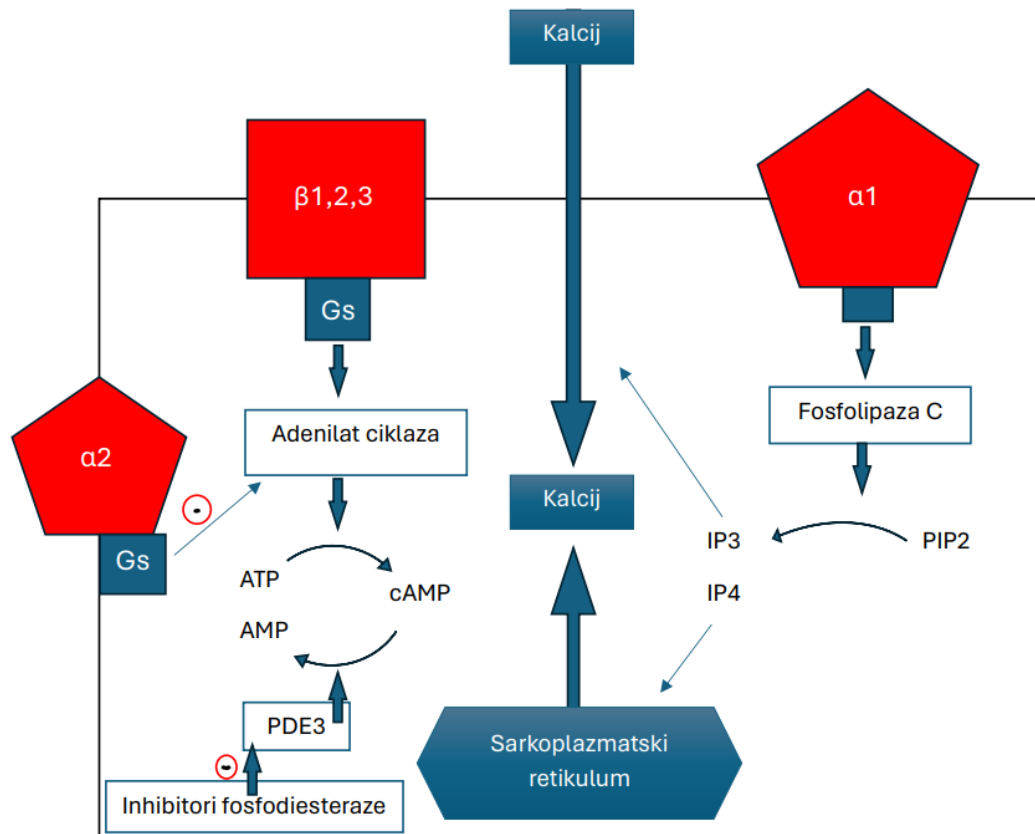
Vazoaktivni lijekovi, osim putem β receptora, djeluju i putem α_1 -receptora, ali i V1 receptora koji je rezerviran za interakciju sa vazopresinom. Stimulacija α_1 i V1 receptora na vaskularne glatke mišiće uzrokuje aktivaciju G proteina te posljedično aktivaciju fosfolipaze C (PLC) koja oslobađa inozitol trifosfat (IP3) i diacil-glicerol (DAG) iz fosfatidilinozitol bisfosfata (PIP2). IP3 uzrokuje povećano otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma, dok DAG povećava aktivnost protein kinaze C koja povećava ulazak kalcija kroz kalcijeve kanale ovisne o naponu. Sve zajedno doprinosi povećanju koncentracije unutarstaničnog kalcija što povećava tonus vaskularnog glatkog mišićja.

Inhibitori fosfodiesteraze, kao što je milrinon, svoje učinke ostvaruju putem cAMP-a, slično kao i adrenergički agonisti, ali drugačijim mehanizmom djelovanja. Milrinon inhibira razgradnju cAMP-a putem fosfodiesteraze tipa 3 (PDE3) što povećava njegovu količinu i rezultira otpuštanjem kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma te povećava silu koju stvara kompleks aktin-miozin, a samim time ima i pozitivni inotropni učinak. Nadalje, milrinon putem cAMP-a uzrokuje vazodilataciju krvnih žila djelujući na glatke mišićne stanice. Ciklički adenozin monofosfat inhibira kinazu lakog lanca miozina, koja je odgovorna za fosforilaciju lakog lanca što uzrokuje kontrakciju glatkih mišića. Budući da milrinon inhibira PDE3, količina cAMP-a se povećava i posljedično dolazi do vazodilatacije. Milrinon ima lusitropni učinak te pozitivno utječe na punjenje srca i njegovu dijastoličku funkciju (9).

Digoksin djeluje na povećanje unutarstaničnog kalcija inhibicijom Na^+/K^+ -ATPaze na staničnoj membrani stanica srčanog mišića. Inhibicijom dolazi do povećane koncentracije unutarstaničnog natrija što smanjuje aktivnost Na^+-Ca^+ izmjenjivača te povećane koncentracije unutarstaničnog kalcija dostupnog za interakciju s aktinom i miozinom. Posljedično dolazi do povećanog otpuštanja kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma te još većeg rasta koncentracije unutarstaničnog kalcija što dovodi do veće kontraktilne snage (11).

Kalcijevi senzibilizatori, poput levosimendana, imaju drugačiji mehanizam djelovanja nego prethodno navedeni lijekovi. Oni ne povećavaju koncentraciju unutarstaničnog kalcija, već osjetljivost miofibrila za vezanje kalcija. Prvo uzrokuju povećanu osjetljivost troponina C za kalcij, a zatim djeluju kao stabilizator kompleksa troponin C-kalcij što produžuje interakciju

aktina i miozina te povećava snagu kontrakcije. Budući da je vezanje levosimendana na troponin C ovisno o koncentraciji unutarstaničnog kalcija, javlja se gotovo isključivo tijekom sistole te znatno ne utječe na dijastoličku funkciju. Također, pozitivan inotropni učinak postiže se bez povećane potrebe miokarda za kisikom (9).



Slika 2. Prikaz djelovanja inotropnih lijekova na unutarstanični kalcij u miocitima.

5. FARMAKOKINETIKA

Vazoaktivni lijekovi, u većini slučajeva, imaju kratak poluživot te se brzo metaboliziraju zbog čega se primjenjuju u kontinuiranim infuzijama te titiraju prema vidljivom kliničkom učinku, a samim time njihovi učinci se smanje jednom kada se infuzija prekine.

Katekolamine, kao što su adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin i izoproterenol, imaju gotovo trenutačno djelovanje budući da djeluju na receptore koji se nalaze na površini stanica (11). Njih inaktivira COMT metilacijom hidroksilne skupine na katekolnoj strukturi. Također, monoaminooksidaza (MAO) katalizira oksidativnu deaminaciju navedenih spojeva, osim dobutamina koji je izuzetak. Fenilefrin podliježe inaktivaciji putem MAO iako ne spada u skupinu katekolamina, a efedrin i milrinon u velikoj mjeri odolijevaju metabolizmu te se izlučuju iz organizma putem urina (9).

Farmakokinetika inhibitora PDE3 je malo složenija budući da njihovo djelovanje ovisi o inhibiciji unutarstaničnih enzima pa samim time je potrebno više vremena kako bi se postigli njihovi hemodinamski učinci. Iako se milrinon u većoj mjeri izlučuje nepromijenjen u urin, manji dio se konjugira sa glukuronskom kiselinom prije izlučivanja. Također, infuzija milrinona obično se daje s većom početnom dozom, a poluživot eliminacije iznosi oko 2 sata (11).

Levosimendan nema samo funkciju kalcijevog senzibilizatora, već posjeduje svojstvo PDE3 inhibitora te agonista kalijevih kanala (11). On se metabolizira u aktivne spojeve koji se sporo eliminiraju, a to može rezultirati kliničkim učincima i do tjedan dana nakon prestanka primjene (9). Metabolizam levosimendana putem konjugacije s glutationom je glavni mehanizam eliminacije te se izlučuje urinom i fecesom, no postoji i sporedni metabolički put koji uključuje redukciju od strane crijevnih bakterija (11).

Vazopresin se primjenjuje intravenskim ili intramuskularnim putem. Vazopresinski učinak doseže vrhunac unutar 15 minuta, a nakon prekida infuzije poluživot eliminacije iznosi 10-20 minuta te se primarno odvija u jetri i bubrežima. Metaboliti nemaju značajniju farmakološku aktivnost, a približno 5% doze se izluči nepromijenjeno urinom (12).

6. FARMAKODINAMIKA

Farmakodinamika vazoaktivnih lijekova ovisi o aktivnosti receptora i mehanizmima djelovanja. Adrenergički receptori podijeljeni su na α i β skupinu, a njih još možemo razvrstati na α_1 , α_2 , β_1 , β_2 i β_3 . Vazopresin se veže na posebne receptore V1 te V2, dok dopamin uz afinitet za adrenergičke receptore, ima i sklonost vezanju na dopaminergičke receptore.

6.1. ALFA-RECEPTORI

Dominantno mjesto na kojemu se nalaze α_1 receptori je periferna cirkulacija, a njihova aktivaciju uzrokuje vazokonstrikciju kožne, mišićne, bubrežne i mezenterične vaskulature (9). Čisti α agonisti, kao što je fenilefrin, uzrokuju povećanje perifernog arterijskog otpora te smanjuju venski kapacitet što rezultira povišenjem krvnog tlaka ovisnog o dozi lijeka. Aktivacija α_1 receptora ima relativno manje značajan učinak na srčanu funkciju.

Aktivacija α_2 receptori rezultira vazokonstrikcijom perifernih krvnih žila, no taj učinak se opaža samo ako se primjene lokalno, oralno u velikim dozama ili brzom intravenskom primjenom. Kada se koriste za sistemski učinak, navedena vaskularna aktivnost je kompenzirana centralnim djelovanjem na α_2 receptore što dovodi do smanjenja simpatičkog tonusa i sniženja krvnog tlaka (6).

6.2. BETA-RECEPTORI

β_1 receptori primarno su smješteni u srcu, a njihovo podraživanje uzrokuje pozitivan inotropni, kronotropni i dromotropni učinak.

β_2 receptori široko su rasprostranjeni u krvožilnom sustavu, a njihova aktivnost na perifernoj cirkulaciji uzrokuje vazodilataciju mašićnih, splahnhičnih i bubrežnih krvnih žila. Također, bronhalna glatka muskulatura sadrži visoku koncentraciju β_2 receptora te njihova aktivacija uzrokuje bronhodilataciju. Dodatni učinci aktivacije receptora uključuju stimulaciju glikogenolize u jetri te usporavanje peristaltike.

Poznato je da se β_3 receptori nalaze u masnom tkivu te tamo potiču lipolizu, ali nedavno se prepoznala njihova prisutnost na srčanim stanicama, no uloga se još istražuje. Prema trenutnim istraživanjima smatra se da njihova aktivacija u srcu rezultira smanjenom inotropnošću (9).

6.3. RECEPTORI ZA VAZOPRESIN

Vazopresin aktivira dva tipa receptora, V1 i V2, te su oni spregnuti s G-proteinima. V1 receptori nalaze se na stanicama glatkih mišića krvnih žila te njihova aktivacija uzrokuje vazokonstrikciju putem sprege G-proteina i fosfolipaze C. V2 receptori nalaze se na stanicama bubrežnih tubula, a njihova aktivacija povećava propusnost tubula za vodu i potiče njezino resorpciju u sabirnim tubulima putem sprege G-proteina i adenilat-ciklaze što rezultira smanjenom diurezom (6).

6.4. RECEPTORI ZA DOPAMIN

Podraživanje D1-receptora potiče aktivnost adenilat-ciklaze što dovodi do povećanja cAMP-a. Primjerice, opuštanje glatkih mišića povezano s D1-receptorima proizlazi iz povećanja razine cAMP-a u tim mišićima, posebno u krvnim žilama gdje dopamin djeluje kao vazodilatator. S druge strane, D2-receptori smanjuju aktivnost adenilat-ciklaze, otvaraju K⁺ kanale i smanjuju utok kalcija (6).

7. VAZOAKTIVNI LIJEKOVI

Vazoaktivni lijekovi uključuju vazopresore i inotrope čija primjena utječe na povećanje sistemskog vaskularnog otpora i srčanu kontraktilnost što je od velike važnosti kod pacijenata koji se prezentiraju stanjem šoka, posebice u jedinicama intenzivnog liječenja (13).

7.1. KLINIČKA PROCJENA

Neposredno prije primjene vazoaktivnih lijekova važno je klinički utvrditi hemodinamski status koji uključuje MAP, srčani ritam, frekvenciju disanja, SpO₂ te po mogućnosti centralni venski tlak (CVP) i SMV. Također, iznimno je važno odrediti volumni status kako bi se utvrdilo je li pacijent u stanju euolemije, hipervolemije ili hipovolemije te postoji li potreba za nadoknadom tekućine prije primjene vazoaktivnih lijekova budući da neadekvatna primjena vazoaktivnih lijekova u stanju hipovolemije može rezultirati neželjenim učincima poput povećanja VO₂ srca, aritmijama te ishemijom organa, a posljedično i smrtonosnim ishodom. Provjera laboratorijskih nalaza uključuje određivanje razine laktata, elektrolita, bubrene i jetrene funkcije te ostalih metaboličkih parametara kako bi se dobio uvid u metabolički status pacijenta. Bitno je procijeniti srčanu funkciju i prisutnost aritmija te osigurati adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju. Također, treba uzeti u obzir i postojeće komorbiditete te etiologiju nastanka šoka kako bi se primijenila ispravna terapija koja podrazumijeva poznavanje nuspojava i kontraindikacija za postojeće vazoaktivne lijekove te njihov kontinuirani monitoring (14). Nuspojave vazopresora i inotropna ovise o njihovom mehanizmu djelovanja, a uključuju hipertenziju, hipotenziju, aritmije te infarkt miokarda (15).

7.2. VAZOAKTIVNO-INOTROPNI INDEKS

Vazopresori i inotropi često se koriste u perioperativnoj skrbi i jedinicama intenzivnog liječenja. Potreba i stupanj hemodinamske potpore vazoaktivnim lijekovima smatra se pokazateljem ozbiljnosti bolesti te su istraživanja pokazala da se stope smrtnosti povećavaju kada su potrebne visoke doze vazoaktivnih lijekova. Vazoaktivno-inotropni indeks koristi se za objektivno određivanje razine hemodinamske potpore. Originalna formula za izračun VIS-a nazivala se inotropni indeks, a osmislio ju je Wernovsky sa suradnicima 1995.godine. Početna formula uzimala je u obzir doze dopamina, dobutamina i adrenalina, no potreba za

preciznijim načinom kvantifikacije hemodinamske podrške u kliničkoj praksi rezultirala je nadograđivanjem formule od strane Gaisea i suradnika 2010.godine. Formula za računanje VIS-a je slijedeća:

$$\text{VIS} = \text{dopamin } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamin } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{adrenalin } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{noradrenalin } (\mu\text{g/kg/min}) + 10\,000 \times \text{vazopresin } (\text{U/kg/min}) + 10 \times \text{milrinon } (\mu\text{g/kg/min}).$$

Osim osnovne formule za računanje VIS-a u literaturi se navode i druge formule koje uključuju dodatne korekcije i faktore za različite vazoaktivne lijekove (npr. levosimendan, fenilefrin, enoksimon, angiotenzin II, terlipresin itd.). Visoke vrijednosti VIS-a smatraju se pokazateljem intenzivne hemodinamske podrške koju pacijent prima te povećan rizik za loš ishod, no ne postoji univerzalna definicija ili jasna vrijednost koja bi određivala granicu između visokog i niskog VIS-a. Interpretacija VIS-a ovisi o specifičnom stanju pacijenta i ciljevima terapije te zahtjeva cjelovitu procjenu pacijenta, uključujući kliničku sliku, vitalne znakove, laboratorijske nalaze i druge čimbenike. VIS se često koristi u istraživanjima i kliničkoj praksi kako bi se objektivno procijenila hemodinamska podrška (16).

7.3. VAZOPRESORI I INOTROPI

7.3.1. ADRENALIN

Adrenalin je simpatomimetik koji je prirodno prisutan u organizmu, a sintetiziraju ga, pohranjuju i oslobađaju kromafine stanice nadbubrežne žlijezde kao odgovor na stres. Djeluje na α , β_1 (dominantno u srcu) i β_2 (dominantno u plućima i krvnim žilama) receptore pa ga smatramo neselektivnim adrenergičkim agonistom. Samim time adrenalin je snažan vazokonstriktor i stimulator srca (9).

Adrenalin se koristi intravenski u životno ugrožavajućim situacijama u liječenju srčanog zastoja, zatajenja cirkulacije i anafilaksije. Također se često koristi lokalno kako bi se smanjila sistemska apsorpcija lokalnih anestetika i gubitak krvi uzrokovana kirurškim zahvatima. Adrenalin ima pozitivne inotropne i kronotropne učinke te pospješuje srčanu provodljivost (β_1), uzrokuje relaksaciju glatkih mišića krvnih žila i bronhalnog stabla (β_2) te vazokonstrikciju (α_1). Učinci koji će prevladati ovisе o primijenjenoj dozi adrenalina. Endokrini učinci adrenalina uključuju povišenje razine glukoze u krvi, mliječne kiseline i slobodnih masnih kiselina (17).

Prilikom anafilaksije, vazokonstrikcija malih arteriola i prekapilarnih sfinktera putem alfa receptora povisuje srednji arterijski tlak (MAP) i smanjuje edem sluznice (9). Adrenalin aktivacijom beta receptora djeluje kao bronhodilatator te utječe na stabilizaciju mastocita što rezultira smanjenjem oslobađanjem bronhospastičnih tvari poput histamina, triptaza i ostalih medijatora upale koji održavaju stanje anafilaksije (17). Doza adrenalina 0.3-0.5mg daje se intramuskularno kod anafilaksije te se ponavlja svakih 5-10 minuta po potrebi (18).

Adrenalin ima povoljne učinke na pacijente tijekom srčanog zastoja, uglavnom zbog svojih svojstava stimulacije alfa-adrenergičkih receptora tj. vazokonstrikcije. On se daje u velikim dozama (1mg svakih 3-5 minuta) kako bi povisio srednji arterijski tlak te samim time povećao cerebralni perfuzijski tlak tijekom reanimacije. Međutim, beta-adrenergički učinci adrenalina tijekom srčanog zastoja su kontroverzni budući da mogu povećati rad miokarda i potrošnju kisika. Unatoč tome, studije pokazuju bolje preživljavanje uz primjenu adrenalina nego bez njega (19).

Adrenalin svojom neselektivnošću za adrenergičke receptore omogućuje primjenu u različitim stanjima. Djelovanjem na β_2 receptore uzrokujući bronhodilataciju može se koristiti za liječenje astme. Aktivacijom β_1 receptora rezultira u povećanoj inotropnosti te se koristi kod teške hipotenzije uzrokovane smanjenim srčanim minutnim volumenom, a može se primijeniti i kod teške hipotenzije uzrokovane bradikardijom budući da putem β_1 receptora djeluje pozitivno kronotropno. Također, koristi se i za produljenje učinka lokalnih anestetika uzrokujući vazokonstrikciju djelovanjem putem α receptora (9).

Adrenalin ima različite učinke ovisno o dozama u kojima se primjenjuje. Kada se daje u niskim dozama (0,01–0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u minuti) prevladavaju β adrenergički učinci, dok kod visokih doza uzrokuje α adrenergičko djelovanje. Ako se adrenalin injicira intravenskim bolusom (5–15 μg) uzrokovat će početno povećanje srčane frekvencije, sistoličkog krvnog tlaka i sistemskog vaskularnog otpora (stimulacije α i β receptora). Naknadno će nakon pada koncentracije uzrokovati smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te sistemskog vaskularnog otpora zbog prevladavajućeg učinka na β adrenergičke receptore s perifernom vazodilatacijom (20).

Tablica 2. Učinci adrenalina posredovani alfa i beta adrenergičkim receptorima

Alfa receptori	Beta receptori
Midrijaza	Bronhodilatacija
Glikogenoliza ↑	Inotropnost ↑
Sekrecija inzulina ↓	Kronotropnost ↑
Lipoliza	Vazodilatacija
Vazokonstrikcija	

Adrenalin ima i nehemodinamske učinke, a jedni od važnijih su stabilizacija mastocita i bronhodilatacija. Također, može uzrokovati i učinke koji su potencijalno nepovoljni kao što su hiperglikemija, hipokalemija, ishemija miokarda. Hiperglikemija nastaje usred povećane glikogenolize u jetri, smanjene apsorpcije glukoze u tkivima te inhibicije sekrecije inzulina. Hipokalemija će nastati zbog povećane apsorpcije kalija u skeletnim mišićima kao posljedica stimulacije β_2 receptora te infuzija adrenalina brzinom 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u minuti smanjuje koncentraciju plazmatskog kalija za oko 0,8 mEq (21). Ishemiju miokarda može uzrokovati uslijed hipertenzije, tahikardije te povećane inotropije koja uzrokuje povećane zahtjeve za kisikom (9).

Adrenalin se može primijeniti kontinuiranom infuzijom, bolusom, lokalnom primjenom ili inhalacijom. Uobičajena doza adrenalina koji se daje intravenski je 0,02-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Doze adrenalina koje se daju u intravenskom bolusu kreću se u rasponu od 5 do 10 μg za umjerenu hipotenziju (MAP 40–60 mm Hg) rezistentnu na druge vazopresore, a intravenski bolus od 1mg rezerviran je za terapiju prilikom srčanog zastoja (19). Doza adrenalina koja se daje intramuskularno iznosi 0.3-0.5 mg te se primjenjuje u lateralni dio bedra (*vastus lateralis*) što rezultira većom plazmatskom koncentracijom, nego primjena u deltoidni mišić ili potkožno budući da potkožna primjena rezultira sporijom apsorpcijom i manjim koncentracijama u plazmi. Ona se uglavnom koristi prilikom liječenje teške astme u dozama od 0,3 do 0,5 mg za odrasle ili 0,01 mg/kg za djecu, ali tek kada se ne mogu primijeniti inhalacijski selektivni β_2 agonisti (22). Oralna primjena adrenalina nije djelotvorna zbog brze inaktivacije metabolizmom i nemogućnosti prolaska dovoljne koncentracije adrenalina kroz krvno-moždanu barijeru koja bi imala izravne učinke na središnji živčani sustav (9).

Primjena adrenalina treba biti oprezna te se ne preporuča korištenje u stanjima kao što su akutna intoksikacija kokainom budući da može dovesti do egzacerbacije ishemije miokarda te moždanog udara. Također, primjena adrenalina zajedno sa beta blokatorima može dovesti do značajne aktivacije alfa receptora bez suprotstavljenog učinka vazodilatacije uzrokovane beta receptorima što potencijalno dovodi do značajne vazokonstrikcije, hipertenzije i zatajenja srca (9). Budući da adrenalin skraćuje refrakcijski period miokarda, povećava se rizik od aritmija tijekom primjene sa halotanom i digitalisom (9,17).

7.3.2. NORADRENALIN

Noradrenalin je simpatomimetik prirodno prisutan u organizmu sa afinitetom za α i β 1 receptore. Ima slično djelovanje na β 1 receptore kao i adrenalin, no njegov afinitet za α receptore je znatno veći te ne djeluje na β 2 receptore pa samim time ima učinak snažanog vazokonstriktora. On je glavni neurotransmiter simpatičkog živčanog sustava te se otpušta iz postganglijskih živčanih završetaka te čini 10-20% ukupnih katekolamina srži nadbubrežne žlijezde (9). Primarno se koristi kao vazokonstriktor zbog svog α adrenergičkog djelovanja koje uzrokuje povišenje sistemskog vaskularnog otpora te povišenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Poluživot noradrenalina je kratak, svega 2.5 minuta pa se daje u kontinuiranoj infuziji brzine 3 μ g/ min, a može i više te se titrira do pojave željenog učinka (17). Ne utječe na povećanje srčanog minutnog volumena, već može uzrokovati smanjenje zbog povećanog otpora izbacivanju krvi iz ventrikla tijekom sistole. Frekvencija srca ostaje nepromijenjena ili može doći do refleksne bradikardije uslijed aktivacije baroreceptora te kompenzatorne aktivacije vagusa (9). Nadalje, noradrenalin uzrokuje vazokonstrikciju plućne, bubrežne i mezenterične cirkulacije što može dovesti do ozljede vitalnih organa pa infuzija noradrenalina mora biti pažljivo praćena (17). Također, smatra se da noradrenalin povećava plućni vaskularni otpor vazokonstrikcijom putem aktivacije α 1 receptora (23). Produljena infuzija noradrenalina, zbog perifernog vazokonstriktorskog djelovanja, može uzrokovati ishemiju na prstima ruku i nogu (17).

Noradrenalin se koristi u stanju septičkog šoka kad je MAP<60mmHg, a tlak je rezistentan na nadoknadu tekućine (24). Njegovo djelovanje je korisno i za liječenje hipotenzije nakon kardiopulmonalnog bypassa. Iako noradrenalin može povećati periferni vaskularni otpor, njegova sposobnost da značajno poveća perfuzijski tlak desnog ventrikula čini ga korisnim

vazopresorom u slučaju zatajenja desnog srca. Ova karakteristika ga čini potencijalno korisnim lijekom za hemodinamsku podršku kod pacijenata s ovim stanjem (25).

Neželjeni učinci noradrenalina mogu imati značajan utjecaj na kliničku sliku pacijenta. Jedan od njih je teška hipertenzija koja dovodi do povećanog opterećenja miokarda te posljedično srčane ishemije. Nadalje, sistemska vazokonstrikcija može oštetiti perfuziju crijeva i drugih organa te dovesti do njihove disfunkcije i metaboličke acidoze. Iako su provedene brojne kliničke studije, nisu dosljedno dokazale da primjena noradrenalina kod pacijenata sa sepsom uzrokuje smanjenje perfuzije trbušnih organa i njihove disfunkcije (26).

7.3.3. IZOPROTERENOL

Izoproterenol je sintetski simpatomimetik, po strukturi izopropilni derivat noradrenalina, vrlo potentan agonist β receptora te gotovo nema djelovanje na α receptore (6). Poluživot izoproterenola nešto je duži nego poluživot endogenih katekolamina te iznosi od 2,5 do 5 minuta. Stimulacija β_1 receptora je nešto veća od stimulacije β_2 receptora (17). Njegovo djelovanje rezultira pozitivnim kronotropnim i inotropnim učincima, a budući da gotovo isključivo aktivira β receptore može se smatrati potentnim vazodilatatorom (6). Stimulacija β_1 receptora dovodi do povećanja srčane frekvencije, inotropije i lusitropije te posljedično dolazi do povećanja srčanog minutnog volumena i sistoličkog tlaka, a djelovanje na β_2 receptore rezultira vazodilatacijom krvnih žila mišića, bubrega, kože i splahnhične cirkulacije, čime smanjuje ukupni periferni vaskularni otpor, kao i srednji te dijastolički arterijski tlak. Zbog navedenih učinaka smanjenja sistemskog arterijskog tlaka te povećanja kontraktilnosti miokarda i srčane frekvencije, izoproterenol nije preporučljiv kod pacijenata sa značajnom koronarnom bolesti s obzirom da može uzrokovati ishemiju miokarda (9).

Izoproterenol se prvobitno koristio putem inhalatora za liječenje astme i bronhospazma, no danas se za to koriste β_2 -selektivni bronhodilatatori. Danas je indiciran u stanjima hemodinamski značajne bradikardije do uspostave pravilnog srčanog ritma.

Upotreba izoproterenola je pala zbog neželjenih nuspojava kao što su tahikardije, aritmije i glavobolje. Također, više se ne koristi u sklopu protokola za napredno održavanje života. Kronotropno i inotropno djelovanje izoproterenola može biti korisno nakon transplantacije srca, no danas se za to češće koriste drugi lijekovi (adrenalin, milrinon) te za inicijaciju atrijske fibrilacije ili drugih aritmija tijekom kardioloških ablacijskih procedura (9,17).

7.3.4. DOPAMIN

Dopamin pripada grupi katekolamina koji se prirodno nalaze u organizmu te djeluje na β_1 i α_1 adrenergičke receptore, ali ima djelovanje i na D1 dopaminske receptore (ponajviše mezenterična i bubrežna vaskulatura). Specifičan je po mogućnost pozitivnog djelovanja na perfuziju mezenterične i bubrežne cirkulacije u stanjima nalik na šok budući da djeluje na postsinaptičke D1 receptore (17). Sintetizira se u bubrezima te ima diuretski i natriuretski učinak budući da djeluje na regulaciju izlučivanja natrija te samim time i funkciju bubrega (6). Dopamin, osim direktnog djelovanja, ima i indirektne učinke kao neposredni prekursor u sintezi noradrenalina, ali potiče i otpuštanje noradrenalina iz pohranjenih vezikula (6,17). Također, dopamin je važan neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu (9). Poluživot dopamina iznosi oko 1 minute pa se mora primjeniti u kontinuiranoj infuziji, a metaboliziraju ga MAO i COMT (17).

Dopamin primarno djeluje na D1 receptore u bubrežnoj, mezenteričnoj i koronarnoj cirkulaciji pri niskim koncentracijama (0.5 - 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) uzrokujući njihovu vazodilataciju koja rezultira povećanom glomerularnom filtracijom, protokom krvi kroz bubrege te diurezom i natriurezom. Niske doze dopamina mogu sniziti sistemski vaskularni otpor (17,27). Pri višim dozama dopamina (2 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) dolazi do direktne aktivacije β_1 receptora i potiče otpuštanje noradrenalina iz simpatičkih živčanih završetaka što rezultira povećanim inotropnim i kronotropnim djelovanjem, povišenjem sistoličkog tlaka i tlaka pulsa. Učinak na dijastolički tlak je minimalan, ali plućni vaskularni otpor može porasti. Prilikom primjene visokih doza dopamina (iznad 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) dominira α_1 adrenergički učinak dopamina što rezultira generaliziranom perifernom vazokonstrikcijom, no sa izostankom bubrežne dobrobiti (9,17). Unatoč smjernicama za doziranje dopamina, teško je predvidjeti njegove kliničke hemodinamske učinke pa bi njegovo doziranje trebalo titrirati prema vidljivom fiziološkom učinku (28).

Preporuke kod liječenja septičkog šoka sa sistoličkom disfunkcijom uključivale su dopamin kao lijek prve linije, no nedavne studije pokazale su lošije ishode liječenja pa su preporuke povučene. Trenutno se dopamin koristi za liječenje septičkog šoka samo kod pacijenata sa niskim rizikom od aritmija te pacijenata sa bradikardijom (9). Istraživanja koja su uspoređivala učinak dopamina i noradrenalina u liječenju šoka dokazala su veću učestalost aritmija i veći mortalitet kod pacijenata u kardiogenom šoku kod kojih je primijenjen dopamin (29).

Obzirom da niske doze dopamina (1–3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) povećavaju protok krvi kroz bubrege, glomerularnu filtraciju te diurezu bilo bi za očekivati da je dopamin lijek izbora za prevenciju ili liječenje akutnog bubrežnog zatajenja, no brojne studije su dokazale da čak i mala doza dopamina ne djeluje isključivo na bubrege te njegova primjena nije rezultirala smanjenom incidencijom akutnog bubrežnog zatajenja (30).

Negativni učinci dopamina su tahikardija, tahiaritmija te ishemija miokarda, a pri visokim dozama može uzrokovati smanjenu perfuziju splahnhičke cirkulacije te ishemiju crijeva (9,26,31). Infuzije dopamina mogu utjecati i na endokrinološk te imunološki sustav smanjujući sekreciju hormona rasta, prolaktina i TSH (9).

7.3.5. DOBUTAMIN

Dobutamin je sintetski analog dopamina koji izaziva dominantno β_1 adrenergičke učinke. U usporedbi sa izoprotenerolom, dobutamin ima veći inotropni učinak, nego kronotropni. Također, dobutamin ima manji učinak na β_2 receptore od izoproterenola, ali i manji učinak na α_1 receptore od noradrenalina, a za razliku od dopamina, dobutamin ne utječe na otpuštanje endogenog noradrenalina niti ne djeluje na dopaminergičke receptore (17). Često se koristi u neinvazivnoj procjeni koronarne bolesti ehokardiografijom (stres izazvan dobutaminom) te prilikom kratkotrajnog liječenja kongestivnog zatajenja srca i smanjenog SMV-a nakon kardiopulmonalnog bypassa. Dobutamin se pokazao boljim od dopamina kod liječenja pacijenata sa kroničnim zatajenjem srca smanjenog srčanog minutnog volumena budući da izaziva manje nuspojava (9,32). Doza dopamina manja od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ obično ne uzrokuje tahikardiju (17). Glavni učinci dopamina kod kongestivnog zatajenja srca su posredovani β_1 receptorima, a to su povećana kontraktilnost miokarda i ventrikularna ejakcija. Dopamin obično smanjuje sistemski vaskularni otpor kombinacijom vazodilatacije i refleksnog smanjenja simpatičkog vaskularnog tonusa, no taj učinak se može kompenzirati povećanim srčanim minutnim volumenom koji dovodi do očuvanja ili smanjenja srednjeg arterijskog tlaka. Dobutamin smanjuje tlak punjenja te plućni vaskularni otpor, a utjecaj na srčanu frekvenciju je varijabilan te ovisan o dozi. Kod većih doza uzrokuje tahikardiju što se koristi prilikom stres ehokardiografije (9).

Neželjeni učinci dobutamina su hipokalemija te nekroza lokalnog tkiva (33). Prilikom dugotrajne uporabe povezan je s povećanom smrtnošću što se smatra posljedicom povećane potrošnje kisika u miokardu (15).

7.3.6. MILRINON

Milrinon je jedan od najčešće korištenih lijekova u kliničkoj praksi. On je sintetski nekatekolaminski inodilator te po mehanizmu djelovanja spada u inhibitore PDE3. Primjena milrinona rezultira pozitivnom inotropijom, luzitropijom te vazodilatacijom što dovodi do povećanog srčanog minutnog volumena i boljom spregom između lijevog ventrikula i arterijske cirkulacije, a sve navedeno do bolje djelotvornosti srčane funkcije (9,34). Milrinon povećava indeks srčanog izbacivanja uz smanjenje arterijskog tlaka, tlaka na kraju dijastole lijeve klijetke te perifernog vaskularnog otpora (9). Primarno se koristi u jedinicama intenzivnog liječenja te prilikom kardiokirurških zahvata, ali može se primjenjivati i u ambulantnom liječenju kod odabrane skupine pacijenata npr. kongestivnog zatajenja srca (34). Milrinon uzrokuje plućnu i sistemska vazodilataciju te manje izaziva tahikardiju u usporedbi s dobutaminom (35). Milrinon se intravenski koristi kod subarahnoidnog krvarenja za liječenje cerebralnog vazospazma, dok se inhalacijski može koristiti kod plućne hipertenzije i akutne plućne ozljede. Najčešća nuspojava milrinona je arterijska hipotenzija, ali ona je često i poželjna. Milrinon se najčešće daje intravenski s početnom dozom 20-50 µg/kg kroz 10 minuta te nakon toga u infuziji 0.2 to 0.75 µg/kg/min. Kod pacijenata sa sniženim klirenskom kreatinina, primjenjuju se manje doze. Inhalacijski milrinon se primjenjuje putem nebulizatora u koncentraciji 1 mg/mL. Milrinon se najčešće primjenjuje jednokratno u dozi od 5 mg (9). Prilikom dugotrajne uporabe može uzrokovati povišenje jetrenih enzima i trombocitopeniju (15).

7.3.7. FENILEFRIN

Fenilefrin je sintetski nekatekolaminski agonist α_1 adrenergičkih receptora te se često primjenjuje kao vazokonstriktor (17). Njegov učinak vazokonstrikcije na određena tkiva je ovisan o dozi u kojoj se primjenjuje pa tako može djelovati vazokonstriksijski na kožu, mišiće, mezenteriču, splahnhičku i bubrežnu cirkulaciju. S obzirom na α_1 adrenergičke učinke vazokonstrikcije, fenilefrin uzrokuje sistemska arterijska vazokonstrikciju što dovodi do povišenog sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka te posljedično refleksnom bradikardijom, a može uzrokovati i plućnu vazokonstrikciju sa plućnom hipertenzijom (9).

Fenilefrin kod intravenske primjene ima brz početak djelovanja, ali relativno kratko trajanje učinka 5-10 minuta. Može se dati u bolusu 40-100 µg ili kao infuzija počevši od 10-20 µg/min (17). Primjenjuje se u stanju blage hipotenzije s normalnom ili blago povećanom

srčanom frekvencijom u uvjetima opće ili regionalne anestezije kao terapija prvog izbora (9). Fenilefrin se ne preporuča u terapiji septičkog šoka, osim u slučajevima kada noradrenalin uzrokuje značajnu aritmiju ili rezistente vazodilatacije na druge lijekove (9,24). Također, on je midrijatik i nosni dekongestiv. Može se primjenjivati topikalno u kombinaciji s drugim anestheticima ili samostalno u pripremi za nazotrahealnu intubaciju (17).

Fenilefrin u visokim dozama može uzrokovati tešku bradikardiju pa čak i kratkotrajnu asistoliju. Postoje zabilježeni slučajevi plućnog edema, aritmija te srčanih zastoja kod topikalne primjene visokih doza fenilefrina prilikom kontrole krvarenja tijekom operacije glave i vrata. Topikalna doza fenilefrina ne bi smjela prijeći 0.5 mg kod odraslih (36).

7.3.8. VAZOPRESIN

Vazopresin (arginin vazopresin; antidiuretski hormon) je nonapeptidni hormon koji se sintetizira u hipotalamusu, a luči iz stražnjeg režnja hipofize kao odgovor na porast osmotskog tlaka plazme ili sniženja krvnog tlaka (6). Preporučena doza infuzije je 0.01–0.04 μ /min. Hemodinamski učinci vazopresina su složeni i ovisni o prisutnosti ili odsutnosti simpatičkog i renin-angiotenzinskog sustava (9). Učinci vazopresina su povećanje resorpcije vode u bubrežnim sabirnim tubulima što uzrokuje smanjenu diurezu te potiče oslobađanje ACTH, dovodi do povećanja koncentracije kortizola u plazmi, pokazuje vazopresorsko djelovanje te potiče kontrakcija vaskularnih glatkih mišića. Vazokonstrikcija je najviše izražena kod kapilara, arteriola i venula, a manje kod većih vena (12). Kod pacijenata u septičkom šoku, primjena malih doza vazopresina utječe na povišenje sistemskog arterijskog tlaka i vaskularnog otpora, no ne utječe na plućni vaskularni otpor i tlak, ali niti na tlak punjenja srca i srčani indeks što ide u prilog liječenju hipotenzije kod takvih pacijenata (37). Vazopresin može utjecati na smanjenje srčane frekvencije, ali to nije uvijek slučaj. Iako nije lijek prve linije u liječenju septičkog šoka, koristi se uz katekolaminsku terapiju. Pacijenti u septičkom šoku imaju manju plazmatsku koncentraciju vazopresina, nego oni u kardiogenom šoku, a to se objašnjava kao relativni nedostatak vazopresina uzrokovan ranim iscrpljivanjem zaliha hipotalamusa ili inhibicijom otpuštanja vazopresina (38). Vazopresin ima interakcije s brojnim lijekovima kao npr. karbamazepin, klorpropamid, triciklički antidepresivi koji povećavaju antidiuretički učinak. Inhibicija antidiuretičkog učinka može se vidjeti kod primjene vazopresina u kombinaciji sa noradrenalinom, litijem, alkoholom ili heparinom (9).

Vazopresin može uzrokovati aritmije, mezenteričnu ishemiju, koronarnu vazokonstrikciju, infarkt miokarda, bol u prsima, bronhalnu konstrikciju, hiponatrijemiju te nekrozu tkiva (15).

7.3.9. EFEDRIN

Efedrin je sintetski nekatokolaminski agonist α , β_1 i β_2 receptora. Primjenjuje se u intravenskom bolusu u dozi od 5 do 10 mg, a intramuskularno se primjenjuje u istoj dozi, no učinci nastupe kasnije i duže traju. Ako se primjenjuje u više uzastopnih doza, može doći do tahifilaksije (9). Učinci efedrina su povišenje sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka te pozitivno inotropno djelovanje, povećana srčana frekvencija i srčani minutni volumen. S obzirom na β_1 adrenergičke učinke, koristan je kod liječenja umjerene hipotenzije udružene s bradikardijom (17). Pri primjeni visokih doza može doći do neželjenih učinaka kao što su hipertenzija i tahikardija, a budući da prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, može uzrokovati agitaciju i nesanicu. Također, kod pacijenata koji uzimaju inhibitore MAO može uzrokovati snažan hipertenzivan učinak budući da efedrin pozitivno djeluje na otpuštanje noradrenalina (9).

7.3.10. DIGOKSIN

Digoksin je srčani glikozid koji djeluje pozitivno inotropno. Svoje učinke postiže inhibicijom Na/K ATP-aze miocita što dovodi do povećanja koncentracije kalcija. Digoksin ima bogatu povijest korištenja u kliničkoj praksi kod liječenja fibrilacije atrijske, no zamijenjen je učinkovitijim lijekovima s manje nuspojava. Digoksin se danas koristi kao lijek druge ili treće linije za kontrolu ventrikularnog ritma kod fibrilacije atrijske ili zatajenja srca. Terapijski indeks digoksina je vrlo uzak pa zahtijeva učestalo praćenje plazmatske koncentracije. Nuspojave digoksina uključuju širok spektar srčanih aritmija kao što su sinus bradikardija, sinus arrest, AV blok II. i III. stupnja, maligne aritmije. Toksičnost se liječi primjenom protutijela, lidokainom, magnezijem, fentoinom i liječenjem hipokalemije (6,9). Digoksin je kontraindiciran kod pacijenata sa umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom, srčanom ishemijom ili teškim AV blokom (39).

7.3.11. LEVOSIMENDAN

Levosimendan je inodilator koji pripada kategoriji kalcijevih senzibilizatora, a u kliničkoj praksi se primjenjuje već dva desetljeća. Njegova primjena pozitivno utječe na kontraktilnost miokarda te uzrokuje perifernu vazodilataciju. Primarno se koristi kod liječenja dekompenzacije kroničnog srčanog zatajenja, no njegova uporaba je sve šira. Sve češće se primjenjuje u intenzivnoj i hitnoj medicini, posebice u stanjima septičkog i kardiogenog šoka, ali i prilikom postoperativnog liječenja, bubrežnog zatajenja te kod skidanja pacijenata s respiratora (40). Može se primijeniti u bolusu od 12 do 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tijekom 10 minuta, ali i u kontinuiranoj infuziji brzinom od 0,05 do 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Levosimendan je pokazao značajno povećanje srčanog minutnog volumena, smanjenje plućnog kapilarnog tlaka i srčanog postopterećenja te smanjenje dispneje. Levosimendan se metabolizira na aktivne metabolite koji imaju poluživot oko 80 sati što omogućuje hemodinamsko djelovanje danima nakon prestanka primjene (39).

Tablica 3. Afinitet za receptore

Lijek	Doza	α 1 receptor	β 1 receptor	β 2 receptor	Dopaminski receptor
Adrenalin	0.01 – 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$	++++	++++	+++	-
Izoproterenol	2.0 – 20 $\mu\text{g/min}$	-	++++	+++	-
Noradrenalin	0.05 – 0.4 $\mu\text{g/kg/min}$	++++	++	+	-
Dopamin	0.5 – 2 $\mu\text{g/kg/min}$	-	+	-	+++
	5 – 10 $\mu\text{g/kg/min}$	+	+++	+	++
	10 – 20 $\mu\text{g/kg/min}$	+++	++	-	++
Dobutamin	2.5 – 20 $\mu\text{g/kg/min}$	+	++++	++	-
Milrinon	0.125 – 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$	-	-	-	-
		PDE 3 inhibitor			
Fenilefrin	0.1 – 10 $\mu\text{g/kg/min}$	+++	-	-	-
Vazopresin	0.02 – 0.04 U/min	-	-	-	-
		Stimulira V1 receptore			
Levosimendan	0.05 – 0.2 $\mu\text{g/kg/min}$	-	-	-	-
		Kalcijev senzibilizator, PDE3 inhibitor			

Prema: Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henz TD, Jacobs AK, Kapur NK i ostali (2017.)(41)

Tablica 4. Fiziološki učinak vazopresora i inotropa

Lijek	Srčani minutni volumen	Frekvencija srca	Sistemska vaskularna otpor	Srednji arterijski tlak	Pulmonalna vaskularna otpor
Adrenalin	↑	↑	↑	↑	-
Izoproterenol	↑	↑	↓	↓	-
Noradrenalin	-	-	↑	↑	↑
Dopamin	↑	↑	↑	↑	-
Dobutamin	↑	↑	↓	↓	↓
Milrinon	↑	-	↓	↓	↓
Fenilefrin	-	↓	↑	↑	↑
Vazopresin	-	-	↑	↑	-
Efedrin	↑	↑	↑	↑	-
Levosimendan	↑	-	↓	↓	↓

Prema: Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application
2nd Edition (2018), str. 524.(9)

8. SPECIFIČNA KLINIČKA STANJA

8.1. SEPTIČKI ŠOK

Septički šok zahvaća oko 15% pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja sa stopom smrtnosti oko 40-50% (42). Karakteriziran je neadekvatnim odgovorom domaćina na infekciju te je povezan sa značajnim cirkulacijskim, staničnim i metaboličkim poremećajima. Dijagnoza septičkog šoka temelji se na povećanju razine laktata u plazmi veće od 2 mmol/L i potreba za vazopresorima kako bi se održao srednji arterijski tlak iznad 65 mmHg unatoč volumnoj nadoknadi tekućinom. Gubitak adekvatne cirkulacijske funkcije, koji se javlja u septičkom šoku, rezultat je vazodilatacije i povećane vaskularne propusnosti posredovane medijatorima upale (43). Farmakološka terapija septičkog šoka bila je predmet brojnih istraživanja te su donesene smjernice po kojima se preporuča postupati. Upravljanje septičkim šokom uključuje suzbijanje infekcije, stabilizaciju hemodinamike i prilagodbu imunološkog odgovora organizma (42). Terapija septičkog šoka vazopresorima uključuje noradrenalin kao lijek prve linije kada MAP padne ispod 65 mmHg unatoč volumnoj nadoknadi tekućinom kako bi svojim vazokonstriksijskim učinkom pozitivno djelovao na povišenje srednjeg arterijskog tlaka te posljedično boljom perfuzijom vitalnih organa. Početna doza noradrenalina je 0,05 µg/kg/min ili 3 do 5 µg/min kod većine odraslih pacijenata, a titrira se u intervalima od 3 do 5 minuta sve dok MAP ne bude veći od 65 mmHg (44). U odsustvu očekivanog terapijskog učinka noradrenalina (MAP veći od 65 mmHg), moguće je uvesti vazopresin u terapiju kako bi se smanjila doza noradrenalina. U stanju šoka sa srčanom disfunkcijom i perzistentnom hipoperfuzijom unatoč adekvatnom volumnom statusu, preporuča se uporaba dobutamina uz noradrenalin (45). Vazoplegija se smatra ključnim čimbenikom nepovoljnog ishoda kod pacijenata sa septičkim šokom uzrokujući perzistentnu i ireverzibilnu hipotenziju. Predstavlja oblik vazodilatacijskog šoka karakteriziranog niskim sistemskim arterijskim tlakom unatoč visokom SMV i adekvatnoj volumnoj nadoknadi tekućinom te izrazito niskim sistemskim vaskularnim otporom unatoč primjeni adrenergičkih vazopresora (46).

8.2. KARDIOGENI ŠOK

Kardiogeni šok se opisuje kao stanje smanjene srčane funkcije koje vodi do smanjenog srčanog minutnog volumena, organske hipoperfuzije i posljedično tkivne hipoksije (47). Najčešći uzrok kardiogenog šoka je akutno srčano zatajenje u sklopu infarkta miokarda, no druga stanja poput akutnog miokarditisa, endokarditisa, traume, metaboličkih poremećaja, aritmija te masivne plućne embolije mogu uzrokovati kardiogeni šok .

Kao odgovor organizma na smanjenu kontraktilnost miokarda i smanjeni volumen krvi koji srce učinkovito izbacuje te posljedično pad arterijskog tlaka, kompenzatorni mehanizmi će s ciljem povišenja arterijskog tlaka i boljom perfuzijom organa uzrokovati povećanje srčane frekvencije i snage kontrakcije što povećava potrebu i potrošnju miokarda za kisikom te može dovesti do ishemije miokarda ili je pogoršati. Zadržavanje tekućine, zajedno s nemogućnošću ventrikula da se potpuno napune u prisutnosti značajne tahikardije, može dovesti do plućne kongestije i teže hipoksije, a vazokonstrikcija će najvjerojatnije povećati tlak u korijenu aorte i povećati postopterećenje miokarda te dodatno povećati potrebu i potrošnju kisika u već hipoksičnom srčanom mišiću. Neuspjeh srčanih kompenzacijskih mehanizama djelomično se događa zato što stupanj vazokonstrikcije nije dovoljno velik da bi održao potreban tlak za perfuziju vitalnih organa, uključujući koronarne arterije srca, a povećanje volumena u desnom ventrikulu dovest će do daljnjeg zatajenja te periferne venske kongestije i visokog predopterećenja desnog srca (48).

Vazoaktivni lijekovi imaju ključnu ulogu u liječenju kardiogenog šoka djelujući na srčano predopterećenje i postopterećenje. Primaran cilj farmakološke terapije u kardiogenom šoku je uspostava adekvatne perfuzije uz smanjenje srčanog opterećenja i posljedično smanjenja zahtjeva za kisikom. Primjena vazopresora i inotorpa preporuča se kao privremena mjera dok ne nastupi oporavak ili pružanje potpore mehaničkom cirkulacijom te transplantacija srca. Također, preporuča se primjena najmanje moguće doze u što kraćem periodu i to samo kod hipotenzivnih pacijenata (SBP <90 mmHg) sa znakovima periferne hipoperfuzije unatoč adekvatnoj volumnoj nadoknadi tekućine. Dobutamin i noradrenalin su lijekovi prve linije dok su drugi lijekovi rezervirani za specifične skupine pacijenata, a različite kombinacije se koriste u pojedinim kliničkim stadijima kardiogenog šoka (47,49). Pri niskim dozama (<5 µg/kg/min), dobutamin povećava SMV i smanjuje postopterećenje djelujući vazodilatatorno na periferne krvne žile, dok pri većim dozama (>5 µg/kg/min) uzrokuje vazokonstrikciju svojim agonističkim djelovanjem na alfa-1 receptore. Dobutamin djeluje pozitivno na srčanu

kontraktilnost (β_1 adrenergička aktivnost) s minimalnim učinkom na frekvenciju. Noradrenalin je vazopresor koji djelujući na α_1 adrenergičke receptore uzrokuje vazokonstrikciju i time povećanje arterijskog tlaka bez značajnijeg učinka na srčanu frekvenciju s obzirom na manji β adrenergički učinak. Infuzija noradrenalina obično se primjenjuje u dozi od 0,01 do 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a može se titirati do 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ kako bi se postigao ciljani krvni tlak. Nuspojave uključuju hipertenziju, perifernu vazokonstrikciju koja može dovesti do ishemije i aritmija, ali noradrenalin pokazuje manju sklonost izazivanju aritmija od adrenalina i dopamina. Također, može se primjenjivati i adrenalin u stanju kardiogenog šoka, no on je lijek druge linije koji pokazuje α i β adrenergičku aktivnost. Pri niskim dozama adrenalin povećava SMV putem djelovanja na β_1 adrenergičke receptore što rezultira povećanom inotropnošću i kronotropnošću, dok pri visokim dozama adrenalin pokazuje dominantno α -adrenergičko djelovanje, što dovodi do povećanja MAP-a djelujući na povećanje srčane frekvencije, sistemskog vaskularnog otpora i srčane kontraktilnosti. Doza adrenalina koja se primjenjuje u kardiogenom šoku kreće se od 0,01 do 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a neželjeni učinci se odnose na povećanje srčanog zahtjeva za kisikom s obzirom na povećanu frekvenciju te veća sklonost aritmijama u odnosu na noradrenalin (50).

8.3. DESNOSTRANO ZATAJENJE SRCA

Kod pacijenata sa desnostranim zatajenjem srca, osim pronalaska uzroka povećanog plućnog vaskularnog otpora i njegova liječenja, bitna je i farmakološka terapija. Terapija je usmjerena na povećanje srčane kontraktilnosti te odgovarajuću perfuziju ventrikula, a to omogućuje kombinacija milrinona i vazopresina. Milrinon pozitivno utječe na inotropnost te plućnu vazodilataciju, dok vazopresin povećava sistemski vaskularni otpor i dovodi do odgovarajuće perfuzije desnog ventrikula s time da ne povisuje plućni arterijski tlak. U slučaju nedovoljnog djelovanja milrinona, lijek izbora je adrenalin (9). Kod infarkta desnog ventrikula ili masivne plućne embolije, lijek izbora su inotropi, poput adrenalina i noradrenalina, s ciljem očuvanja srednjeg arterijskog tlaka kako bi se održala adekvatna perfuzija desne koronarne arterije (2).

8.4. KARDIOPULMONALNA REANIMACIJA

Srčani zastoj nastaje iznenadnim prestankom mehaničke aktivnosti srca zbog aritmije ili elektromehaničke disocijacije te ako se ne ispravi u roku od nekoliko minuta, dovodi do

značajnih oštećenja mozga i drugih organa. Pozitivni ishodi za pacijenta, osim obnove srčane aktivnosti, uključuju smanjenje cjelokupne tjelesne ishemije i ponovnu uspostavu perfuzije (53). Arestni srčani ritmovi mogu se podijeliti na one koji se defibriliraju, a to su ventrikularna fibrilacija i ventrikularna tahikardija bez pulsa te one koji se ne defibriliraju, a to su asistolija i električna aktivnost bez pulsa. Adrenalin je lijek prve linije koji se koristi tijekom kardiopulmonalne reanimacije budući da djeluje povoljno na pacijente sa srčanim zastojem prvenstveno zbog α adrenergičkog učinka vazokonstrikcije koji povećava tlak koronarne te cerebralne perfuzije tijekom reanimacije. β -adrenergički učinci adrenalina su kontroverzni budući da mogu povećati rad srca i smanjiti subendokardijalnu perfuziju (54). Prilikom srčanog aresta primjenjuju se visoke doze adrenalina budući da onda ima dominantno α adrenergičke učinke, a doza koja se primjenjuje je 1 mg (1 mL razrjeđenja sa 0.9% fiziološke otopine u omjeru 1:1000 ili 10 mL 1:10 000) intravenski centralnim ili perifernim venskim putem. U slučaju nemogućnosti uspostave venskog puta, lijekove i infuziju moguće je primijeniti putem intraosealnog puta. Kod ritmova koji se ne defibriliraju adrenalin se odmah primjenjuje, a kod ritmova koji se defibriliraju primjenjuje se nakon 3. isporučenog šoka. Adrenalin se zatim primjenjuje svakih 3-5 minuta (55). U pedijatrijskoj kardiopulmonalnoj reanimaciji doza adrenalina se razlikuje. Adrenalin se primjenjuje u dozi od 0,01 mg/kg (0,1 mL/kg otopine razrjeđene u omjeru 1:10 000) do maksimalne doze 1 mg (56).

Tablica 2. Doze vazopresora i inotropa u specifičnim stanjima.

LIJEK	PRIMJENA	DOZA U BOLUSU	DOZA U INFUZIJI
Adrenalin	Anafilaksija; srčani arrest	5–10 µg, 1 mg kod srčanog aresta	0.02–0.3 µg/kg/min
Noradrenalin	Septički šok	/	0.05–0.5 µg/kg/min
Izoproterenol	Refraktorna bradikardija	/	0.01–0.2 µg/kg/min
Dopamin	Septički šok sa sistoličkom disfunkcijom	/	1–20 µg/kg/min
Dobutamin	Stres ehokardiografija	/	2–20 µg/kg/min
Milrinon	Odvajanje od kardiopulmonalnog bypassa	20–50 µg/kg tijekom 10 min	0.2–0.75 µg/kg/min
Fenilefrin	Blaga hipotenzija uzrokovana općom ili regionalnom anestezijom	50–200 µg	20–200 µg/min
Vazopresin	Vazoplegija nakon kardiopulmonalnog bypassa	0.5–2 jedinica kod blage hipotenzije, 20 jedinica	0.01–0.04 µ/min
Efedrin	Blaga hipotenzija uzrokovana općom ili regionalnom anestezijom	5–10 mg	/
Digoksin	Srčano zatajenje	0.5 mg	0.25 mg najmanje 12 sati nakon početne doze
Levosimendan	Dekompenzacija kroničnog srčanog zatajenja	12 µg/kg tijekom 10 min	0.05–0.2 µg/kg/min

Prema: Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application 2nd Edition (2018), str. 524.(7)

9. MONITORING

Kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa zatajenjem cirkulacije bitno je pažljivo pratiti hemodinamske funkcije te ustanoviti početne parametre i one nakon primjene vazoaktivnih lijekova kako bi mogli pratiti njihov učinak. Klinička procjena predstavlja temelj praćenja navedenih pacijenata te ona uključuje učestalost procjenu i bilježenje srčanog ritma i frekvencije, krvnog tlaka, adekvatnosti periferne perfuzije, turgora kože, stanja svijesti i diureze.

Većina pacijenata sa cirkulacijskim zatajenjem je hospitalizirana na odjelu intenzivnog liječenja te zahtijeva hemodinamsko praćenje budući da klinički znakovi mogu biti prikriveni ili uzrokovani sedacijom, ventilacijom ili zatajenjem organa. Svim pacijentima koji primaju značajnije doze vazoaktivnih lijekova trebalo bi pratiti srednji arterijski tlak te procjenu volumnog statusa mjerenjem centralnog venskog tlaka putem centralnog venskog katetera. Kod pacijenata sa srčanim zatajenjem korisno je pratiti srčani minutni volumen kako bi se utvrdio odgovor srca na terapiju i djelotvornost lijekova. Srčani minutni volumen može se mjeriti neinvazivnim metodama kao što su transtorakalna ili transezofagealna ehokardiografija te invazivnom metodom plućnim kateterom, no češće se koriste neinvazivne metode. Praćenje mogućih aritmija ili ishemije srca moguće je putem elektrokardiografije (2).

Potrebno je i praćenje laboratorijskih parametara poput laktata, elektrolita te bubrežne i jetrene funkcije. Praćenje razine laktata u krvi pomaže u procjeni tkivne perfuzije i metabolizma što može biti korisno u stanjima hipoperfuzije. Također, hiperlaktatemija je povezana s lošijom prognozom (57). Važna je procjena elektrolitne ravnoteže koja može biti poremećena u stanju šoka, a testovi jetrene i bubrežne funkcije koriste se u identifikaciji mogućih poremećaja povezanih s hipoperfuzijom te oštećenjem funkcije. Analiza plinova u krvi omogućuje procjenu oksigenacije, respiracijskog statusa te analizu acido-bazne ravnoteže. Također, moguće je provođenje koagulacijskih testova, praćenje razine troponina (sumnja na kardiogeni šok) te glukoze. Uzimanje uzorka za hemokulturu i urinokulturu korisna je u identifikaciji uzročnika kod septičkog šoka.

Praćenje oksigenacije tkiva od iznimne je važnosti u stanjima šoka. Klinički znakovi šoka koji se mogu primijetiti kod pacijenata su oligurija, poremećaj svijesti, marmorizacija kože te produljeno kapilarno punjenje (58). Uz analizu arterijskih plinova i razine laktata u krvi koji nam govore o stanju perfuzije postoje i druge metode praćenja dostatnosti oksigenacije. Neinvazivno mjerenje arterijske saturacije kisikom moguće je putem NIRS-a te kapilarne

pulsne oksimetrije, no u stanjima šoka izmjerena vrijednost može biti netočna zbog poremećaja protoka u mikrocirkulaciji pa se kod takvih pacijenata preporuča plinska analiza arterijske krvi (59). Praćenje globalne oksigenacije moguće je centralnom i miješanom venskom oksimetrijom kojom se mjeri saturacija hemoglobina kisikom u venskoj krvi, a navedene metode pripadaju invazivnim metodama praćenja oksigenacije. Centralna venska oksimetrija mjeri saturaciju kisikom iz gornje šuplje vene, dok miješana venska oksimetrija mjeri saturaciju kisikom iz plućne arterije (60).

10. ZAKLJUČAK

Vazoaktivni lijekovi sastavni su dio terapije u liječenju hemodinamske nestabilnosti i šoka. Njihov učinak na vaskularni tonus, krvni tlak i srčanu funkciju osnova je liječenja u različitim kliničkim stanjima. Također, upotreba takvih lijekova uključuje razumijevanje njihove farmakodinamike i farmakokinetike, individualiziran pristup pacijentu te odgovarajuće hemodinamsko praćenje s ciljem postizanja pozitivnog terapijskog učinka, a razvojem medicine uloga vazoaktivnih lijekova će se zasigurno povećati te će farmakološka istraživanja donijeti nove lijekove na tržište.

ZAHVALE

Na kraju ovog diplomskog rada želim iskazati zahvalnost svima koji su na bilo koji način doprinijeli njegovom nastanku i završetku.

Prije svega, želim zahvaliti mentoru, prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću, na njegovom strpljenju i stručnom vodstvu tijekom procesa izrade ovog rada.

Izrazito sam zahvalna svojoj obitelji, posebno roditeljima, koji su mi pružali bezuvjetnu podršku, ljubav i razumijevanje tijekom svih godina studija.

Veliku zahvalnost dugujem kolegama i prijateljima koji su mi pružali podršku i ohrabrenje te motivaciju i savjete tijekom studija.

LITERATURA

- 1.Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(5):413–7.
- 2.Myburgh JA. Inotropes and vasopressors. U: Bernsten AD, Handy JM, ur. *Oh's Intensive Care Manual.* 8. izd. Elsevier; 2018. Str. 1074–86.
- 3.Nebout S, Pirracchio R. Should We Monitor ScVO₂ in Critically Ill Patients? *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:370697.
- 4.Nickson C. Oxygen Extraction Ratio U: Life in the Fast Lane • LITFL [Internet]. 2019 [citirano 18. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://litfl.com/oxygen-extraction-ratio/>
- 5.Chen KK, Schmidt CF. The Action of Ephedrine, the Active Principle of the Chinese Drug Ma Huang. *J Pharmacol Exp Ther.* 1924;24(5):339–57.
- 6.Katzung BG, ur. *Basic & clinical pharmacology.* 14. izd. McGraw-Hill Education; 2018.
- 7.Wilkins MR, Kendall MJ, Wade OL. William Withering and digitalis, 1785 to 1985. *Br Med J.* 1985;290(6461):7–8.
- 8.Oliver G, Schäfer EA. On the Physiological Action of Extracts of Pituitary Body and certain other Glandular Organs: Preliminary Communication. *J Physiol.* 1895;18(3):277–9.
- 9.Zimmerman J, Lee JP, Cahalan M. Vasopressors and Inotropes. U: Hemmings HC, Egan TD, ur. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application.* 2. izd. Elsevier; 2018. Str. 520–34.
- 10.PubChem. Milrinone [Internet]. [citirano 23. travanj 2024.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4197>
- 11.Lehtonen LA, Antila S, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Inotropic Agents: *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(3):187–203.
- 12.Vasopressin, ADH [Internet]. Dostupno na: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-640
- 13.Mergoum AM, Rhone AR, Larson NJ, Dries DJ, Blondeau B, Rogers FB. A Guide to the Use of Vasopressors and Inotropes for Patients in Shock. *J Intensive Care Med.* 2024;8850666241246230. doi: 10.1177/08850666241246230.

14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
15. VanValkinburgh D, Kerndt CC, Hashmi MF. Inotropes and Vasopressors. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 20. svibanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482411/>
16. Belletti A, Lerosse CC, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(10):3067–77.
17. Stein EJ, Glick DB. Autonomic nervous system. U: Pardo MC, urednik. *Miller's Basics of Anesthesia.* 8. izd. Elsevier; 2022. Str. 69–81.
18. Medscape [Internet]. [citirano 07. svibanj 2024.]. Epinephrine dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Dostupno na: <https://reference.medscape.com/drug/epipen-jr-epinephrine-342437>
19. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, i sur. Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122(3):729–66.
20. Linton NWF, Linton RAF. Haemodynamic response to a small intravenous bolus injection of epinephrine in cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;20(4):298–304.
21. Brown M, Brown D, Murphy M. Hypokalemia from beta2- receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med.* 1983;309(23):1414–9.
22. Camargo CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing Asthma Exacerbations in the Emergency Department: Summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 Guidelines for the Management of Asthma Exacerbations. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(4):357–66.
23. Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, Funk BL, Cozart KL, D'Amico EB, i sur. Subtype Specific Regulation of Human Vascular α 1-Adrenergic Receptors by Vessel Bed and Age. *Circulation.* 1999;100:2336–43.
24. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, i sur. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637.

25. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld ABJ, Thijs LG. Effect of Dopamine vs Norepinephrine on Hemodynamics in Septic Shock. *Chest*. 1989;95(6):1282–8.
26. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 1994;272(17):1354–7.
27. McDonald RH, Goldberg LI, McNay JL, Tuttle EP. Effects of Dopamine in Man: Augmentation of Sodium Excretion, Glomerular Filtration Rate, and Renal Plasma Flow. *J Clin Invest*. 1964;43(6):1116–24.
28. Goldberg LI, Rajfer SI. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation*. 1985;72(2):245–8.
29. De Backer D, Jacques D, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, i sur. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779–89.
30. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1526–31.
31. Schenarts PJ, Sagraves SG, Bard MR, Toschlog EA, Goettler CE, Newell MA, i sur. Low-Dose Dopamine: A Physiologically Based Review. *Curr Surg*. 2006;63(3):219–25.
32. Loeb HS, Bredakis J, Gunner RM. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation*. 1977;55(2):375–8.
33. Coma-Canella I. Changes in plasma potassium during the dobutamine stress test. *Int J Cardiol*. 1991;33(1):55–9.
34. Ayres JK, Maani CV. Milrinone. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 10. svibanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943/>
35. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Kelly L, Albert N, Knack DL, i sur. Comparison of dobutamine-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure: Hemodynamic efficacy, clinical outcome, and economic impact. *Am Heart J*. 2001;142(6):998–1002.

36. Groudine SB, DeBouno BA. New York State Guidelines on the Topical Use of Phenylephrine in the Operating Room. *Anesthesiology*. 2000;92(3):859–64.
37. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29(3):487–93.
38. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, i sur. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95(5):1122–5.
39. Felker GM. Diagnosis and Management of Acute Heart Failure. U: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, ur. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12. izd. Elsevier; 2021. str. 946–74.
40. Girardis M, Bettex D, Bojan M, Demponeras C, Fruhwald S, Gál J, i sur. Levosimendan in intensive care and emergency medicine: literature update and expert recommendations for optimal efficacy and safety. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022;2(1):4. doi: 10.1186/s44158-021-00030-7.
41. Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, i sur. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(16): e232-e268. doi: 10.1161/CIR.0000000000000525.
42. Vincent JL. Septic shock. U: Vincent JL, Moore FA, Bellomo R, Marini JJ, ur. *Textbook of Critical Care*. 8. izd. Elsevier; 2022. str. 902–7.
43. Kuo AS. Critical Care Anesthesiology. U: Gropper MA, urednik. *Miller's Anesthesia*. 9. izd. Elsevier; 2019. str. 2654–70.
44. Puskarich MA, Jones AE. Shock. U: Walls RM, ur. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 10. izd. Elsevier; 2023. str. 34–41.
45. Srzić I. Sepsis definition: What's new in the Treatment Guidelines. *Acta Clin Croat [Internet]*. 2022. [citirano 21. svibanj 2024.]; Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/407695>
46. Sharawy N. Vasoplegia in septic shock: Do we really fight the right enemy? *J Crit Care*. 2014;29(1):83–7.

47. Polyzogopoulou E, Arfaras-Melainis A, Bistola V, Parissis J. Inotropic agents in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(4):403–10.
48. Cardiogenic Shock. EMSWorld [Internet]. 31. kolovoz 2004. [citirano 22. svibanj 2024.]; Dostupno na: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/emsworld/article/10324484/cardiogenic-shock>
49. Levy B, Klein T, Kimmoun A. Vasopressor use in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(4):411–6.
50. Shankar A, Gurumurthy G, Sridharan L, Gupta D, Nicholson WJ, Jaber WA, i sur. A Clinical Update on Vasoactive Medication in the Management of Cardiogenic Shock. *Clin Med Insights Cardiol*. 2022;16:1-11.
51. Hipovolemijski šok [Internet]. 2023 [citirano 22. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://hitnapomoc.net/hipovolemijski-sok/>
52. Taghavi S, Nassar A k, Askari R. Hypovolemic Shock. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 22. svibanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513297/>
53. Callaway CW. Epinephrine for cardiac arrest. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(1):36–42.
54. Liang Y, Nozari A, Kumar AB, Rubertsson S. Cardiopulmonary Resuscitation and Advanced Cardiac Life Support. U: Gropper MA, urednik. *Miller's Anesthesia*. 9. izd. Elsevier; 2020. str. 2713–44.
55. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T, i sur. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115–51.
56. Pearlman J, Nickson C, Nickson JP and C. Drugs for Cardiac Arrest . U: Life in the Fast Lane • LITFL [Internet]. 2022 [citirano 22. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://litfl.com/drugs-for-cardiac-arrest/>
57. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013.;3:12.

58. Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. Finfer SR, Vincent JL, urednici. N Engl J Med. 2013;369(18):1726–34.
59. Wilson BJ, Cowan HJ, Lord JA, Zuege DJ, Zygun DA. The accuracy of pulse oximetry in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. BMC Emerg Med. 2010;10:9.
60. Shepherd SJ, Pearse RM. Role of Central and Mixed Venous Oxygen Saturation Measurement in Perioperative Care. Anesthesiology. 2009;111(3):649–56.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. ožujka 2000. godine u Zaboku. Osnovnu školu pohađala sam u OŠ Oroslavje, a obrazovanje sam nastavila upisujući smjer opće gimnazije u SŠ Oroslavje. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2018./2019. U razdoblju 2016.-2019.g. bila sam članica Hrvatske biatlonske reprezentacije te sam sudjelovala na Europskom olimpijskom festivalu mladih 2017.g. u Erzurumu i brojnim međunarodnim natjecanjima, a tijekom studija sudjelovala sam u aktivnostima Studentske sekcije za kirurgiju te Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. Aktivno se služim engleskim jezikom.