

# Sepsiste Akut Organ Disfonksiyonunun Önlenmesinde Levosimendan Kullanımı

## *Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis*

Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. N Engl J Med 2016; 375: 1638-48.

Çevirmen: Dr. Hayriye Cankar Dal

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Yan Dal Eğitim Programı,  
Ankara, Türkiye

### Giriş

İnfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu olarak tanımlanan sepsis, dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Septik şok ise yeterli sıvı replasmanına karşın tansiyon hedeflerinin sağlanabilmesi için vazopressör gerekliliği olan klinik durumdur. Şok tablosunun gelişimine katkıda bulunan nedenler arasında vazodilatasyon ve miyokardiyal depresyon yer almaktadır. Septik şok tedavisinde ilk seçenek olarak katekolaminler tercih edilmektedir, ancak yüksek dozlarda kullanımlarında miyokardiyal hasar ve periferik iskemi gibi ciddi yan etkilere yol açabilmektedirler.

Levosimendan, inotropik etkinliği olan, kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan, kalsiyum duyarlılaştırıcı ajandır. Katekolaminlerin aksine, miyokardın oksijen tüketimini arttırmadan, kontraktıl performansta iyileşme sağlar ve diastolik relaksasyonu bozmaz. Septik şoklu hastalarda levosimendan kullanımının, hemodinamik parametrelerde, mikrovasküler akımda, renal ve hepatik fonksiyonlarda düzelme sağladığını belirten küçük popülasyonlu bazı çalışmalar mevcuttur. Diğer yandan levosimendanın; antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptatik etkileri ile iskemi ve reperfüzyon hasarından koruduğunun gösterildiği yayınlar da literatürde yer almaktadır. Çeşitli yararlı etkileri tanımlanmış olan levosimendanın, sepsisli hastalarda akut organ disfonksiyonunun önlenmesindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla bu çalışma tasarlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Birleşik Krallık'ta 34 yoğun bakım ünitesinin eş zamanlı katılımıyla gerçekleştirilmiş olan multisentrik, çift-kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmadır. En az dört saatte vazopresör desteği alan septik şoklu erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Randomizasyon sistemi bağımsız istatistikçiler tarafından dizayn edilmiştir. Hastalar ve klinisyenlerin araştırma süresince çalışma grupları hakkında bilgileri olmamıştır. Rutin tedavilerine ilaveten, hasta grubunun yarısına levosimendan, diğer yarısına ise placebo 24 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Infüzyon hızları 0,1 µg/kg/dk olarak başlanıp, 2 ila 4 saat sonra 0,2 µg/kg/dk' ya çıkarılmıştır. Hipotansiyon gelişen olgulara IV sıvı bolusları yapılmış ya da hastaların almakta oldukları vazopresörün dozu arttırılmıştır. Buna rağmen devam eden hipotansiyon durumunda ya da taşikardi gelişirse levosimendan/plasebo infüzyon hızında azaltıma gidilmiştir. Diğer tüm tedaviler ise sepsis klavuzu önerileri doğrultusunda düzenlenmiştir. Ortalama arter basıncı 65-70 mmHg olarak hedeflenmiştir. Klinisyenler

gereklik halinde başta dobutamin olacak şekilde başka inotropik ajan kullanabilmişlerdir.

Primer sonlanım olarak, ortalama günlük SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score) alınmıştır. Ortalama günlük SOFA skoru; kardiyovasküler, solunum, renal, hepatik ve koagülasyon sistemi olmak üzere toplamda beş sistemin değerlendirilmesiyle elde edilmiştir. Sedasyon altındaki hastalarda Glasgow Koma Skoru (GKS) değerlendirilmesindeki güçlükler nedeniyle nörolojik durum değerlendirmeye dahil edilmemiştir. Ortalama günlük SOFA skoru; günlük skorların toplamının, yoğun bakımdaki yatış gün sayısına (maksimum 28 gün dahil edilmiştir) bölünmesiyle elde edilmiştir. Levosimendanın tek tek organ sistemleri üzerindeki etkilerinin de değerlendirilmesi adına, SOFA skorunun her bir bileşeni alt grup analizleri ile değerlendirilmiştir.

Akut böbrek yetmezliği gelişimi oranları ve renal replasman süreleri, katekolamin desteğine ihtiyaç duyulmayan gün sayısı, mekanik ventilatördeki hastalarda ventilatörden ayrılma süreleri ve ventilatörsüz geçen gün sayısı ikincil sonlanım olarak kabul edilmiştir. Yoğun bakımda yatış süreleri, yoğun bakımdan taburculuk oranları, 28 günlük mortalite oranları ve gelişen komplikasyonlar da değerlendirilmiştir.

Çalışma öncesi yapılan ön değerlendirmelerde, ortalama günlük SOFA skorundaki 0,5'lik bir değişimin istatistiksel anlamlılığı için ortalama 500 hastayı içeren bir popülasyonun olması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışmaya 516 olgu dahil edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme aşamasında, levosimendanın inotropik etkinliği ile SOFA hesaplanmasında kardiyak değerler üzerinde etkisi olabileceği için, elde edilen primer analizler kardiyovasküler parametreler değerlendirme dışı bırakıldıktan sonra sensitivite analizi için tekrar değerlendirilmiştir. Olay-zaman verileri Kaplan Meier yöntemi ve Cox regresyon analizi kullanılarak tanımlanmıştır. Tüm istatistiksel veriler R programlama yazılımının 3.2.2 versiyonu kullanılarak analiz edilmiştir. 0.05 ve altındaki P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Çalışma Ocak 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Levosimendan grubunda 259, plasebo grubunda 257 olmak üzere toplamda 516 hasta dahil edilmiştir. Çalışma süresince sekiz hasta çeşitli nedenlerle çalışmadan çekilmiştir. Demografik özellikler ve klinik durumları açısından iki grup birbirine denktir. Hastalara vazopresör desteği başlandıktan sonra çalışmaya dahil edilmeleri arasında geçen süre ortalama 16 saattir, çalışma başlangıcında hastaların almakta oldukları nörepinefrin dozu ortalama 0.28 µg/kg/dk' dır.

Levosimendan/Plasebo infüzyonu başlandıktan sonra; levosimendan grubunda 33 hastada (%13,5), plasebo grubunda 19 hastada (%7,7) hemodinamik instabilite nedeniyile infüzyonlar 24 saatten önce kesilmek zorunda kalmıştır. İnfüzyonların devam ettiği süre olan ilk 24 saatte, ortalama arter basıncı levosimendan grubunda daha düşük bulunmuştur, 24 saatten sonraki izlemlerde iki grupta da benzer düzeylerde seyretmiştir. Nörepinefrin infüzyon süreleri ve dozu; levosimendan grubunda daha yüksekken, dobutamin ihtiyacı levosimendan grubunda daha az görülmüştür. Kalp hızı, ilk dört gün boyunca levosimendan grubunda anlamlı olarak daha yüksek seyretmiştir. Sıvı dengesi, IV sıvı ihtiyaçları ve serum laktat düzeyleri her iki grupta benzer düzeylerde bulunmuştur.

Primer sonlanım olarak; yoğun bakım yatışı süresince ortalama SOFA skoru levosimendan grubunda  $6,68 \pm 3,96$ , plasebo grubunda  $6,06 \pm 3,89$  (ort.dif. 0,61; %95 [CI], 0,07-1,29;  $P=0,053$ ) olarak saptanmıştır. SOFA skorunun her bir komponentinin ayrı ayrı değerlendirilmesiyle yapılan subanalizde ortalama günlük kardiyovasküler skor levosimendan grubunda daha yüksek saptanmıştır.

İkincil sonlanım olarak; 28. gündeki mortalite, levosimendan grubunda %34,5 iken, plasebo grubunda %30,9 saptanmıştır (ort.dif. 3,6; %95 CI, 4,5-11,7;  $P = 0,43$ ). Mekanik ventilatör desteğinde olan hastalar kıyaslandığında, levosimendan grubunda başarılı weaning oranları daha düşüktür ( $P=0,03$ ). Katekolaminsiz geçen gün sayısı levosimendan grubunda 22 iken, plasebo grubunda 23'tür. Levosimendan grubunda 32, plasebo grubunda 23 hastada komplikasyon görülmüştür. Supraventriküler taşikardi görülme oranı levosimendan grubunda daha sıktır. Kardiyak indeks, atım volümü, santral venöz oksijen saturasyonu,  $PaO_2/FIO_2$  oranı, serum kreatinin, bilirubin değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

## Tartışma

Levosimendan, kalsiyum duyarlaştırıcı olarak da isimlendirilen inotropik ajandır. İntraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırmadan, kalp kasının kalsiyum duyarlılığını artırarak kalp kontraktilitesini iyileştirmektedir. Kardiyak kontraksiyonu arttırırken, katekolaminlerden farklı olarak miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmamaktadır. Yine diğer inotropik ajanlardan farklı olarak diyastolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi yoktur. Yarı ömrü yaklaşık bir saat olmasına rağmen, aktif metabolitinin yarı ömrü 80 saattir. Bu nedenle 24 saatlik infüzyonunu takiben ortalama bir hafta süreyle hemodinami üzerindeki etkinliği devam etmektedir. Bir haftalık bu süre, septik şokun akut döneminde hemodinaminin düzelmesi için yeterli bir süre olarak değerlendirilebilir.

Levosimendanın sepsiste renal, pulmoner ve hepatik fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerini gösteren preklinik ve küçük popülasyonlu klinik çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu yüzden bu çalışmada levosimendanın etkinliğini değerlendirmek adına ortalama günlük SOFA skoru primer sonlanım olarak seçilmiştir. Ancak çalışmanın sonucunda levosimendanın, total SOFA skoru ve ayrı ayrı parametreleri üzerine olumlu etkisi olmadığı görülmüştür.

Levosimendan alan grupta, plasebo grubu arasında 28 günlük mortalite oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki, levosimendanla yapılmış olan diğer benzer çalışmalara kıyasla, bu çalışmada mortalite oranları daha düşük olarak bulunmuştur. Mortalite oranlarındaki düşüklük, bu çalışmaya olgu dahil edilirken, hastalarda düşük kardiyak debi şartı aranmadan, daha geniş bir popülasyondan hastaların çalışmaya alınmış olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmanın yapılan alt grup analizlerinde; yüksek doz nörepinefrin ihtiyacı olan, düşük kardiyak debili, doku oksijen sunumu bozulmuş olan hasta gruplarında da levosimendanın üstünlüğü saptanmamıştır.

Levosimendan alan grupta taşikardi görülme oranları daha yüksek saptanmıştır, bu durum levosimendan grubunda plasebo grubuna kıyasla daha yüksek dozlarda nörepinefrin kullanılmış olması ile ve katekolaminine bağlı gelişen miyokardiyal disfonksiyonla açıklanabilir.

Hastalarda diğer inotropoların da kullanılmış olması bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Örneğin dobutamin (hastaların %10'undan azında kullanılmış olsa da) plasebo grubunda levosimendan grubuna kıyasla daha sık kullanılmıştır. Levosimendan alanlarda kardiyak debi, atım hacmi gibi parametrelerin plasebo grubuna oranla daha iyi saptanmamasının nedeni olarak bu durum gösterilebilir. Levosimendan alan hastalarda ekokardiyografik takip yapılmaması da çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Bu nedenlerle bu araştırma, sepsisli hastalarda inotrop kullanımında klavuz olabilecek bir çalışma olarak değerlendirilemez.

Sonuç olarak, levosimendan grubunda, plasebo grubuna kıyasla; hemodinaminin sağlanması adına daha yüksek nörepinefrin dozlarına ihtiyaç duyulduğu, daha uzun süreler mekanik ventilatör desteği gerektiği, kalp hızlarının daha yüksek seyrettiği ve aritmilerin daha sık geliştiği görülmüştür. Septik şoklu erişkin hastalarda, rutin tedaviye levosimendan eklenmesinin organ disfonksiyonlarını ve mortaliteyi azaltmada etkin olmadığı saptanmıştır.

## Yorum

Inotropik ve vazodilatör etkileri ile öne çıkan levosimendan, miyokart enfarktüsü sonrası gelişen akut kalp yetmezliği ve dekompanse kronik kalp yetmezliği tedavisinde önerilmekte olan bir ajandır. Yapılmış olan çok sayıda çalışmayla kalp yetmezlikli hastalarda semptomları iyileştirdiği, mortaliteyi azalttığı, ani ölüm riskinde artışa sebep olmadığı gösterilmesiyle son dönemlerde, özellikle koroner yoğun bakım ünitelerinde günlük pratiğimizde kullanıma girmiştir.

Miyokardın oksijen tüketimini arttırmadan kontraktıl performansta iyileşme sağlanması ve diyastolik relaksasyonu bozmaması gibi etkileri göz önünde bulundurulduğunda levosimendan, özellikle kalp yetmezlikli hastalarda gelişen septik şokun tedavisinde katekolaminlere alternatif olarak düşünülebilir. Ancak halen bu konuda yapılmış yeterince büyük çalışma olmadığı, yapılmış olan çalışmaların ise sonuçlarının levosimendanın septik şokta kullanımını kesin destekler nitelikte olmadığı görülmektedir. Yayınlanan son sepsis kılavuzunda da bu konuyla ilgili net bir öneri bulunmamaktadır. Septik şoklu hastalarda levosimendan kullanımıyla ilgili geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.