



Pécsi Tudományegyetem
1367



Levosimendan és bétablokkoló szepszisben?

Dr. Zádori Noémi, Ph.D.

Egyetemi tanársegéd
PTE KK AIT

2026.01.22.





Bevezetés – patofiziológiai háttér

Sepszis = diszregulált gazdaszervezet-válasz fertőzésre →
életet veszélyeztető szervdiszfunkció

Szeptikus sokk = sepszis + vazopresszor-igény $\text{MAP} \geq 65 \text{ Hgmm}$
fenntartásához ÉS laktát $> 2 \text{ mmol/L}$ adekvát volumen
reszuszcitáció után

Mikrokeringési + mitokondriális betegség





Bevezetés – patofiziológiai háttér

Hemodinamikai változások:

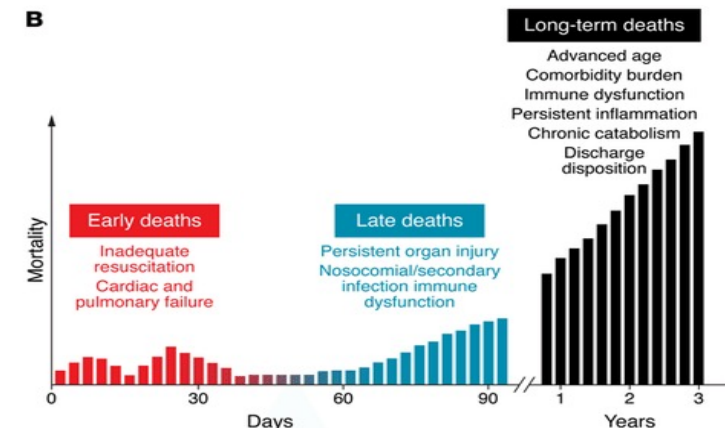
- ↓ SVR (NO, prostaglandinok)
- reflex ↑ CO – eloszlás rossz, mikocirkulációs shunt, O₂ nem jut el a sejtekhez

Következmény: alacsony afterload → EF normális/magas - de rossz perfúzió

- Tachycardia (endogén stressz + exogén katecholaminok, láz, fájdalom, hypoxia, acidózis, stb)

következmény: rövid távon CO-t javít, hosszú távon: **MVO₂↑, diastolés telődési idő↓, myocardialis diszfunkció → β₁-blokád?**

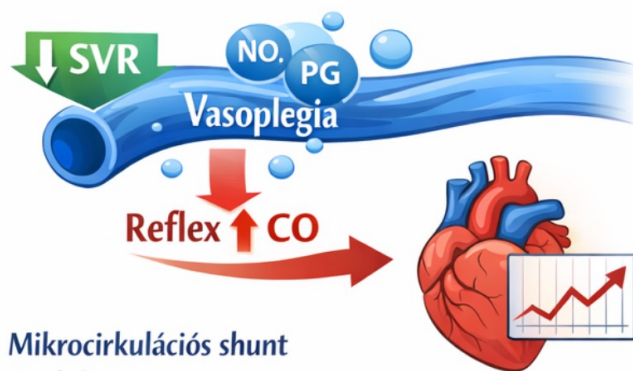
- vazopresszin-relatív hiány (korai magas, később kimerülés)
- adrenerg receptor jelátvitel romlása (“catecholamine resistance”)





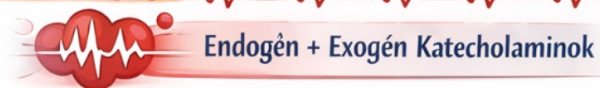
Bevezetés – patofiziológiai háttér

Hemodinamikai változások szepszisben



- Mikrocirkulációs shunt
- O_2 deficit

• Tachycardia



- Rövid távon: $CO \uparrow$
- Hosszú távon: $MVO_2 \uparrow$, Diastolés diszfunkció

Sepsis – szív kapcsolata:

- afterload alacsony (vasoplegia)
- preload ingadozó (capillary leak + folyadék reszuszcitáció)
- tachycardia dominál – myocard. O_2 kereslet/kínálat romlik
- catecholamin terhelés nagy (endo + exo) – Ca^{2+} overload, arrythmiák
- sejtszintű kontraktilitás-romlás (Ca^{2+} -handling, mitokondrium)
- RV-re gyakran extra teher: ARDS/PEEP/hypoxia $\rightarrow$ afterload $\uparrow$





Septikus cardiomyopathia

- Szepszishez társul
- **Akut, reverzibilis myocardialis diszfunkció**
- **Nem magyarázható ischaemiával vagy strukturális szívbetegséggel**
- **Napok – 1–2 hét alatt rendeződik (szepszis kontrollja után)**

Nincs egységes definíció, de általában:

- LV systolés diszfunkció (↓ EF, ↓ GLS)
- és/vagy diastolés diszfunkció
- gyakran RV érintettséggel



Septikus cardiomyopathia



Epidemiológia és klinikai jelentőség

- Előfordulás: **20–60%** súlyos/refrakter szeptikus shock esetén (definíciófüggő)
- Gyakran **aluldiagnosztizált**, mert EF preload/afterload-függő
- Jelenléte **rossz prognosztikai marker**
- 2–3× mortalitás
- súlyos esetekben 60–90% mortalitás

Nem része az APACHE/SOFA score-oknak → gyakran „láthatatlan” kockázati tényező



Septikus cardiomyopathia

- Nem egyetlen mechanizmus
- Több, egymást erősítő folyamat:
 - 1. Gyulladásos mediátorok direkt myocardium depressziója
 - $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 → negatív inotrop hatás
 - Komplement (C5a)
 - Bakteriális endotoxin (LPS) → TLR4 aktiváció

Myocardialis „stunning”, globális, nem regionális





Septikus cardiomyopathia



2. Nitrogén-monoxid (NO) túltermelés

- iNOS aktiváció → ↑ NO
- cGMP-mediált Ca^{2+} -handling zavar (↓ Ca^{2+} -érzékenység - ↓ kontraktilitás)
- peroxynitrit képződés → oxidatív stressz
- Csökkent kontraktilitás + vasoplegia
- **Catecholamin-rezisztencia**



Septikus cardiomyopathia



3. Ca^{2+} -homeosztázis zavara

- Sarcoplasmás reticulum Ca^{2+} -felszabadulás ↓
- myofilament Ca^{2+} -érzékenység ↓ ➡ A szív „nem tud összehúzódni”, hiába van Ca^{2+}

Levosimendan (Ca^{2+} -szenzitizáció) ?

- **4. Mitokondriális diszfunkció – „cytopathic hypoxia”**
- ATP-termelés csökken
- Elektrontranszport lánc károsodás, $\text{ROS} \uparrow$
- „cytopathic hypoxia” – sejtszintű energia hiány

*A szív **nem energiahordozó-hiányos**, hanem **energia-felhasználási zavara van***



Septikus cardiomyopathia



5. Autonóm diszreguláció és β -receptor deszenzitizáció

- Korai fázis: masszív catecholamin-expozíció (endo + exo)
- Később:
- β -receptor downreguláció, G-protein uncoupling

👉 **Dobutamin hatása csökken**

👉 **Tachycardia önfenntartóvá válik**

6. Myocardialis ödéma + microcirculációs zavar

- Capillary leak → interstitialis ödéma
- Microvascularis shuntök
- Diastolés diszfunkció



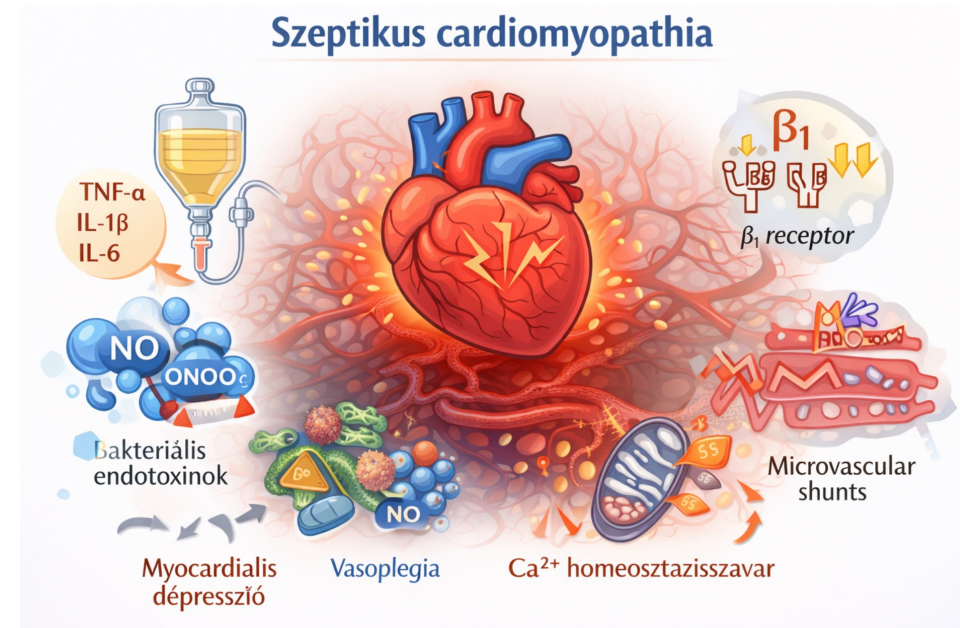
Septikus cardiomyopathia



Diastolés diszfunkció – a rejtett probléma

Tachycardia hatása:

- diastole rövidül
- LV telődés romlik
- coronaria perfúzió ↓



➡ Stroke volume ↓

➡ CO fenntartása csak HR-rel lehetséges



Septikus cardiomyopathia - diagnózis

1. Echokardiográfia

- **LV systolés funkció**
 - EF <50% klasszikus, dilatált LV → SCM jellegzetes
- **GLS (global longitudinal strain)**
- **Diastolés funkció**
 - Relaxációs zavar
 - E/e' limitált értékű szepszisben
- **RV funkció**

2. Biomarkerek

- **Troponin:** gyakran emelkedett → nem ACS, hanem sejtkárosodás/supply-demand mismatch
- **BNP/NT-proBNP:** prognosztikai, nem diagnosztikus



Septikus cardiomyopathia - kezelés



Alapelvek:

- 1.Sepsis kezelése az első*
- 2.Preload optimalizálás
- 3.Vasoplegia kezelése
- 4.Inotróp csak **perzisztáló hypoperfusio** esetén



Levosimendan

Patofiziológiai célpontjai:

1. Ca^{2+} -szenzitizáció

Troponin C kötés

↑ kontraktilitás **Ca^{2+} -szint emelése nélkül**

2. PDE-3 gátlás

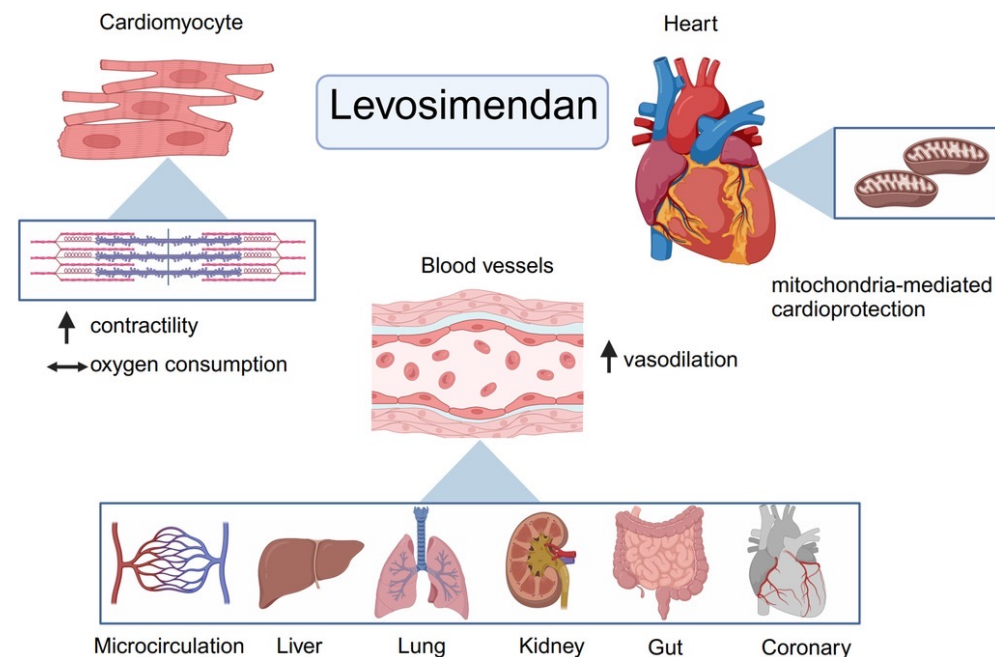
Mérsékelt inotróp + lusitrop hatás

3. K_{ATP} csatorna aktiváció

Vasodilatatio

Microcirculatio javulása

Mitokondriális protekció



Elméleti előny: nem emeli O_2 -fogyasztást

De: Vasodilatatio → hypotensio - shockban veszélyes lehet



Levosimendan – klinikai vizsgálatok



Pozitív hatások (kis RCT-k, fiziológiai végpontok dobutaminnal összevetve):

- ↑ CI, ↑ EF
- ↓ lactát
- ↓ catecholamin igény
- ↓ troponin felszabadulás

Túlélést nem javította

Negatív / semleges nagy vizsgálatok:

• LeoPARDS trial (2016, N=516):

- NEM javította a 28 napos mortalitást
- NEM csökkentette az organ diszfunkciót
- gyakoribbá váltak bizonyos mellékhatások (pl. supraventricularis arrhythmiák)
- lassabban tudtak leválasztani őket a gépi lélegeztetésről

• Meta-analízisek:

1. Zangrillo és mtsai: szignifikáns mortalitáscsökkenés súlyos szepszis/szeptikus shockban levosimendán mellett
2. Bhattacharjee és mtsai: nem igazolt lényeges előnyt sem a halálozásban, sem az ICU-ben töltött időben

Nincs egyértelmű mortalitási előny dobutaminnal szemben





Levosimendan – klinikai vizsgálatok



Ajánlások:

- SSC 2021: nem javasolt rutinszerűen
- Megfontolható:
 - Súlyos LV diszfunkció
 - dobutamin-rezisztencia
 - magas catecholamin terhelés
- ⚠ Hypotonia, arrhythmia kockázat

Összességében a jelenlegi klinikai bizonyítékok nem támasztják alá egyértelműen a levosimendán rutin alkalmazását szepszisben



Béta-blokkolók sepsisben

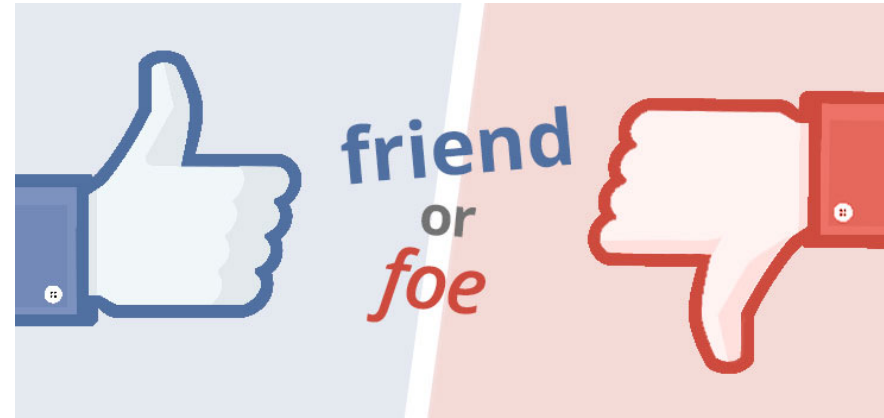
Racionale:

- Shockban hyperdinám keringés és perzisztáló tachycardia = rossz prognózis
- ↓ diastolés töltődés - myocardium O₂ igénye nő
- Catecholamin-toxicitás

☞ Kontrollált HR ↓ → diastole ideje ↑, ↑ SV, ↑ hatékonyság – energetikai optimalizálás

BB-val mérsékelhető a káros szimp. túlstimuláció?

Cél: adrenerg re-equilibrium helyreállítása



Adrenerg re-equilibrium elérése béta blokkolók alkalmazásával?





Béta-blokkolók sepsisben

Ultraszelektív BB-k:

- 1 Nagyon magas β_1 szelektivitás, β_2 -höz képest
- 2 Ultrarövid felezési idő (percek!)
- 3 IV, folyamatosan titrálható → azonnal leállítható



Tulajdonság	Esmolol (Brevibloc)	Landiolol (Rapibloc)
β_1 -szelektivitás	$\beta_1 \gg \beta_2$	nagyon magas β_1
Féléleletidő	~9 perc	~4 perc
Negatív inotropia	Mérsékelt	minimális
HR-csökkentő hatás	Kifejezett	Finomabb
RR-hatás	Enyhe ↓	szinte neutrális
Klinikai tapasztalat	Legtöbb evidencia	Kevesebb adat



Béta-blokkolók – klinikai vizsgálatok

- Esmolollal több adat
- **Morelli et al., JAMA 2013 (esmolol):**
 - HR kontroll
 - Stabil MAP, ↑ SV, perfúzió javult
 - ↓ Mortalitás
- **Több RCT** (*Olaszország, Japán, Kína, stb*):
 - Alacsonyabb pulzusszám érdemi MAP csökkenés nélkül
 - Javuló SVI, javuló perfúzió, csökkenő laktát
- **Korai meta-analízisek (2020–2021):**
 - HR ↓ biztonságosan
 - Mortalitáscsökkenés jelei



Béta-blokkolók – klinikai vizsgálatok

- **STRESS-L trial (2023, landiolol):**

SOFA alapján nem javította a szerv diszfunkciót, mortalitást nem csökkentette szignifikánsan
De: ↑ serious adverse events, ↑ NA-igény (numerikus mortalitás-különbség)

- **Friss meta-analysis (Vasques et al. 2024, 10 RCT):**

mortalitáscsökkenés **nem egyértelmű**

Hatás függ a szer típusától:

1. Esmolol-alcsoport:

Relatív mortalitás ↓ ~50%

OR 0,47 (95% CI 0,26–0,82)

Alacsony heterogenitás

2.Landiolol-alcsoport:

Hemodinamikailag biztonságos

Kimenetel-javulás nem bizonyított



Béta-blokkolók – gyakorlati megfontolások

Klinikai státusz:

- **Kísérleti, off-label stratégia, NEM rutin**
- Guideline-ok rutinszerűen nem ajánlják

Alkalmazás feltétele:

- megfelelően reszuscitált beteg
- Stabil MAP vazopresszor mellett
- Perzisztáló tachycardia esetén
- hyperdinámiás keringés
- nincs jelentős LV diszfunkció
- Szoros monitorozással



Irányelvek és ajánlások LEVOSIMENDAN

Surviving Sepsis
Campaign®



Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2021

- Szeptikus shock + myocardialis diszfunkció esetén:
- Vazopresszor első vonal: NA, kiegészítés lehet amennyiben nem elegendő: vazopresszin
- Inotróp adása első vonal: dobutamin (norepinefrin mellett)
 - Alternatíva: **adrenalin**, ha NA önmagában nem elég
- **Levosimendan: rutinszerűen nem ajánlott**
- Gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint
- Alkalmazás: egyedi mérlegelés / klinikai vizsgálat



Irányelvek és ajánlások Béta-blokkolók

Surviving Sepsis
Campaign®



SSC 2021:

- **Nincs konkrét ajánlás**
- Evidencia nem elégséges rutinszerű használathoz

ESICM és szakmai konszenzus:

- Tachycardia kezelése szepszisben **kísérleti stratégia**
- Off-label alkalmazás
- Csak egyéni mérlegelés alapján
- Szigorú hemodinamikai monitorozás mellett

Jövőbeni guideline-ajánlás **lehetséges**, de még nem aktuális



Döntéshozatal

- **Kritikus értékelés**
- Egyik szer sem standard szepszis-terápia
- Levosimendan:
 - Evidencia inkább negatív/semleges
 - Alacsony CI
 - Emelkedett laktát
 - Echoval igazolt súlyos LV-diszfunkció

Béta-blokkolók:

- Ígéretes, de vizsgálati fázis

Alapelv:

Antibiotikum + folyadék + vazopresszor az első

Minden más: kiegészítő, betegre szabott





Take Home Message

- Katekolamin: életmentő és potenciálisan toxikus
- **Levosimendan** elméletileg kedvező, klinikailag nem bizonyított → **nem rutinterápia**
- **Ultrarövid β -blokkolók (esmolol):** megfelelő időzítéssel javíthatják a hemodinamikát - perzisztáló tachycardiában megfontolhatók
- **Időzítés, betegválasztás és monitorozás = kulcs**
- Először mindig:
 - Antibiotikum
 - Folyadék
 - Vazopresszor
- Minden további beavatkozás: **egyéni, célzott, kiegészítő**





Köszönöm a figyelmet!

2026.01.22.