



# Inotropní a vazoaktivní léky v léčbě závažného srdečního selhání

Jiří Kettner

IKEM, Klinika kardiologie



VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI  
4.–7. KVĚTNA 2014 | VELETRHY BRNO

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY  
KLINIKA KARDIOLOGIE



IKEM  
M

# Inotropní a vazoaktivní léky v léčbě závažného srdečního selhání

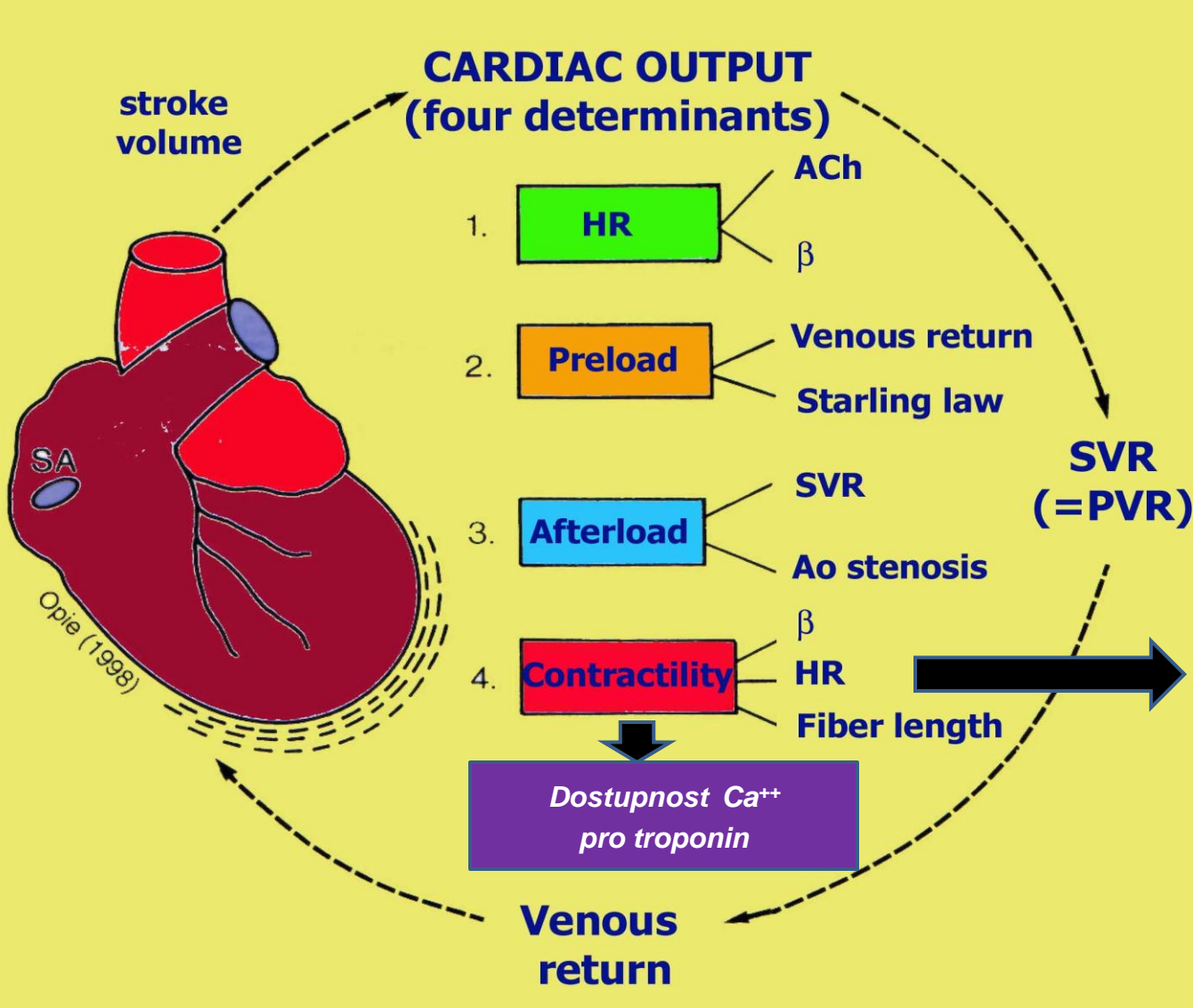
- Úvod
- Něco z patofyziologie
- Rozdělení a charakteristika
- EBM – fakta z literatury
- Guidelines - indikace
- Závěr – shrnutí pro současnou praxi

# Podíl nemocných léčených i.v. inotropními léky – AHF/ADHF



Podíl nemocných %

# Srdeční výdej - determinanty



- 1. Sympatikus
- 2. Katecholaminy
- 3. Exogenní inotropika

# Adrenergní receptory

## 1. Alfa receptory – hladká svalovina cév - $\alpha_1 \gg \alpha_2$

$\alpha_1$  - postsynaptický R – stimulace = **vazokonstrikce**

$\alpha_2$  - presynaptický R – stimulace = vazodilatace (inhibice uvolňování noradrenalinu)

## 2. Beta receptory – v myokardu komor i síní – $\beta_1 \gg \beta_2$ (70/30)

Stimulace  $\beta_1$  R v myokardu - zvýšení **inotropie** (síla kontrakce),

- menší zvýšení **chronotropie**, **dromotropie** a **bathmotropie** (arytmie)

**v hladké svalovině cév -  $\beta_2 \gg \beta_1$**

Stimulace  $\beta_2$  R v cévách (kosterní svalstvo) – **vazodilatace**

## 3. Dopaminergní receptory –

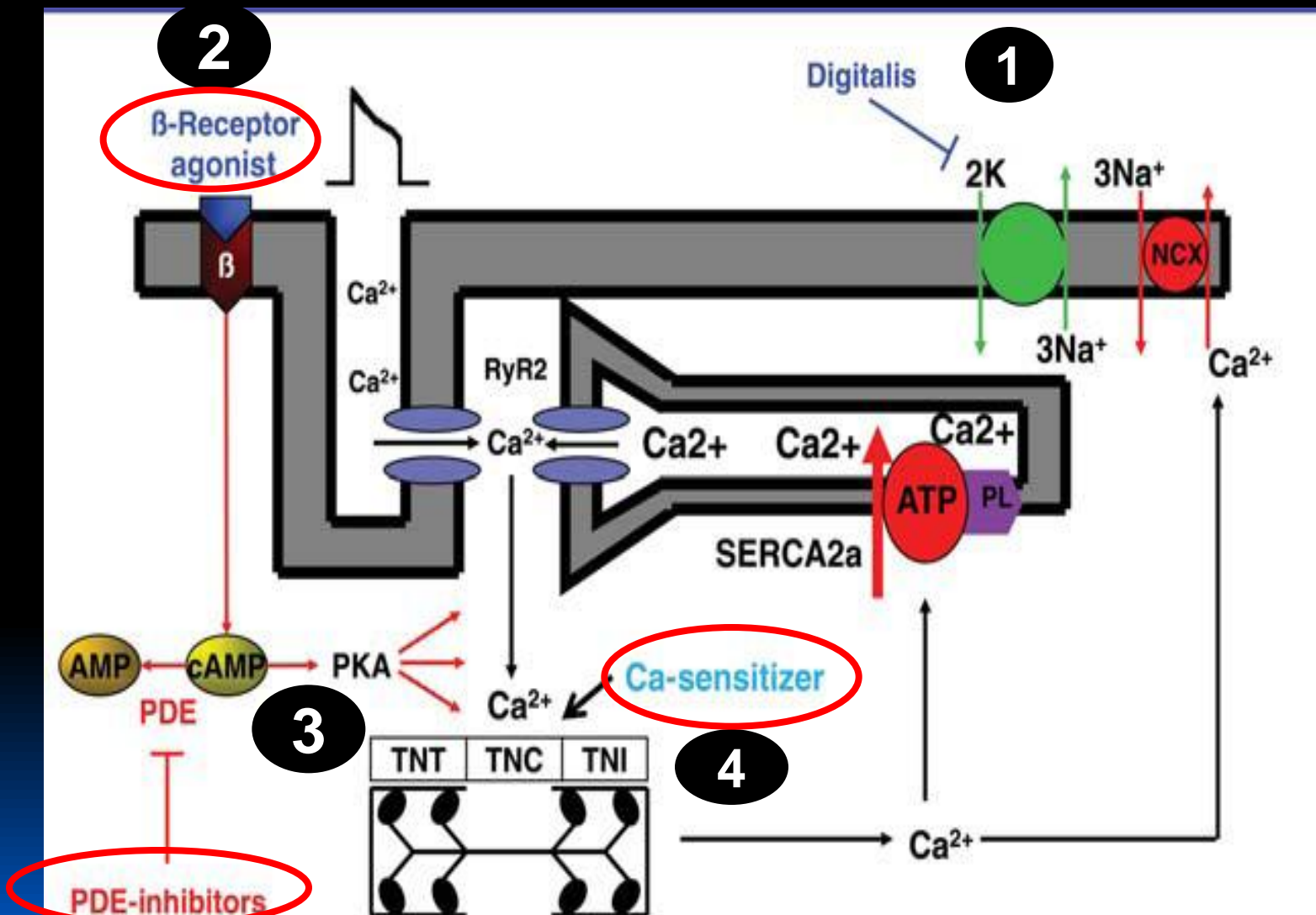
$DA_1$  receptory - v hladké svalovině cév ledvin, splachniku, srdce a mozku

Stimulace  $DA_1$  R vede ke zvýšení hladiny cAMP = **vazodilatace**

$DA_2$  receptory inhibují uvolňování noradrenalinu = **vazodilatace**



# Mechanismus působení inotropních léků



# Dělení klinicky používaných vazoaktivních léků

## 1. Inotropní látky

## 2. Vasopresory

### 1. Současně používané inotropní léky

- a) Srdeční glykosidy – **digoxin** – chronické srdeční selhání
- b) Agonisté betareceptorů – **dobutamin**, dopamin, adrenalin
- c) Inhibitory fosfodiesterázy III – **milrinon**, enoximon
- d) Kalciový senzitizer – **levosimendan**

### **Dobutamin, milrinon/enoximon a levosimendan - inodilatátory**

### 2. Současně používané vazopresorické léky

- a) Agonisté alfareceptorů – **noradrenalin**, dopamin -vysoké dávky adrenalin;

**= inokonstriktory**

# Dobutamin - charakteristika

Syntetická látka odvozená od izoprenalinu (1975)

Agonista beta adrenoreceptorů kardiomyocytů – především

**beta<sub>1</sub>** - slabý **beta<sub>2</sub>**



**kontraktilitu myokardu**

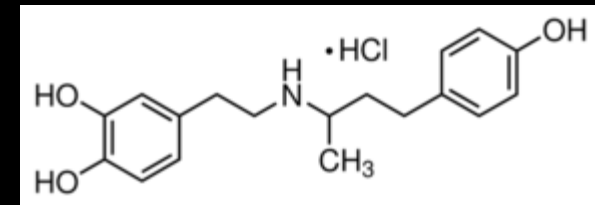


**srdeční výdej**



**SVR, plnicí tlak srdečních komor - beta<sub>2</sub>**

} **beta<sub>1</sub>**



**srdeční frekvence (hl. u FiS)**



**spotřeba kyslíku myokardem – energetická deplece - apoptóza**

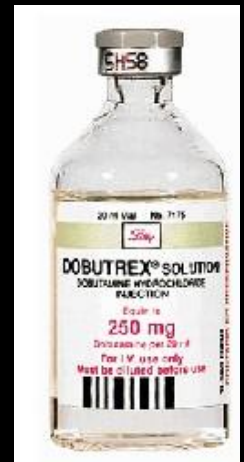


**výskyt arytmíí – síňové i komorové**

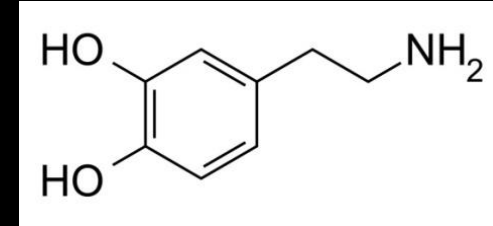


# Dobutamin

- Nástup účinku: 1- 2 -----10 min
  - **prodloužen u léčby betablokátory** (až do jejich metabolizace)
- Plazmatický poločas: 2 min
- Doporučené dávky infúze: **2,5 - 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$**
- Studie s dobou aplikace  $\geq 24$ -72 hod
  - **farmakologická tolerance** – návrat CO k původním hodnotám
- Vliv na TK – různý, závislý na cévním tonu a dosaženém CO – **zvýšení TK  $\approx$  zvýšení CO**



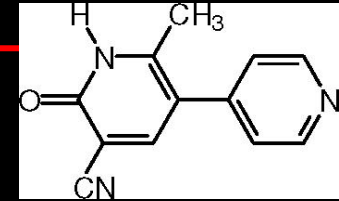
# Dopamin - charakteristika



- přirozený prekurzor noradrenalinu
- účinky dopaminergní ( $DA_1$ ,  $DA_2$ ),  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ 
  - typ účinku je různý v závislosti na **podávané dávce**.
- **$\leq 3 \mu\text{g/kg/min}$**  – vazodilatace - stimulací dopaminergních receptorů ve splachnickém a renálním tepenném řečišti
- **$3 - 5 \mu\text{g/kg/min}$**  -  $\beta_1$  účinek  $\rightarrow$   $\uparrow$  SF a CO
- **$5 - 15 \mu\text{g/kg/min}$**  –nárůst  $\alpha_1$  účinků  $\rightarrow$  periferní vazokonstrikce
- Přímý efekt na renální tubulární buňky -  $\uparrow$  vylučování  $\text{Na}^+$

**Hlavní vedlejší účinek – tachykardie (> dobutamin)**

# Milrinon - charakteristika



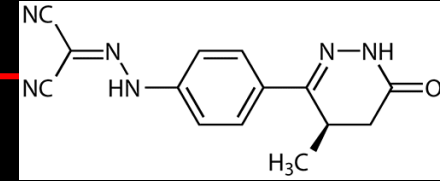
- Selektivní inhibitor fosfodiesterázy III (PDE III)
- $\uparrow$  cAMP  $\rightarrow$   $\uparrow$  intracelulární koncentrace  $\text{Ca}^{++}$  =  $\uparrow$  kontraktility myokardu  
 $\rightarrow$  periferní vazodilatace (arteriální i venózní)
- Milrinon -  $\uparrow$  srdeční výdej  
 $\downarrow$  SVR a PVR, plnicí tlaky PK i LK ( > dobutamin )

- Nástup účinku – 5 -15 min  
- **není ovlivněn** předchozím užíváním **betablokátorů**
- Možné zahájit bolusem – 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  i.v./10 min
- **Kontinuální infúze – 0,3 - 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  i.v.**



- Hlavní nežádoucí účinek – hypotenze (zejména u hypovolémie)
- Síňové a komorové arytmie

# Levosimendan - vlastnosti



1. Kalciový senzitizer – zvýšení citlivosti (senzitivace) kontraktilních proteinů kardiomyocytu (troponin C) k Ca<sup>++</sup> iontům **bez významnějšího zvýšení absolutní koncentrace Ca<sup>++</sup>**
2. Aktivace K<sub>ATP</sub> kanálů v hladké svalovině cév – **vazodilatace**

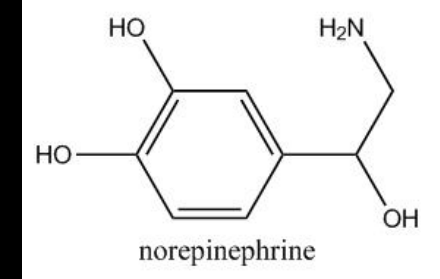
- Rychlý nástup účinku závislý na dávce
- Plazmatický poločas ≈ 1 hod
- Aktivní metabolit OR-1896 (t<sub>1/2</sub>= ~80h)
- Kontinuální i.v. infúze – **0,05 - 0,2 µg/kg/min** - na cca 24 hod.
- Možný bolus 6-12 µg/kg/10 min – pouze v nepřítomnosti hypotenze a hypovolémie !! Většinou NE.



- Nežádoucí účinky – hypotenze, síňové (FiS) a komorové arytmie

# Noradrenalin (norepinephrine) - vlastnosti

- Endogenní katecholamin – dřeň nadledvin
- Adrenergní agonista především **alfa**receptorů, menší beta<sub>1</sub>  
= **vazokostrikce**, menší inotropní efekt
- Dávkování individuální dle odpovědi TK  
- 0,1- 0,5 (1,0) µg/kg/min – i.v. infúze
- Bolusové podání – emergentní situace
- Léčba akutní hypotenze či šoku po **vyloučení hypovolémie**



# Dobutamin – literatura 2002



The European Journal of Heart Failure 4 (2002) 515–529

The  
European Journal  
of  
Heart Failure  
www.elsevier.com/locate/ehj

The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis

Simon Thackray<sup>a,\*</sup>, Joanne Easthaugh<sup>b</sup>, Nick Freemantle<sup>b</sup>, John G.F. Cleland<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Academic Cardiology, University of Hull, Kingston upon Hull, UK

<sup>b</sup>Department of Primary Care, University of Birmingham, Birmingham, UK

Received 20 October 2001; received in revised form 20 March 2002; accepted 28 March 2002

metaanalýza 21 **randomizovaných** studií s i.v. inotropiky u nemocných s HF **632** nemocných (1966 - 2000) – MEDLINE, Cochrane registr a Embase databáze

- I.v. dopamin >2.5ug/kg/min, **dobutamin**, amrinon, milrinon, enoximon  
x placebo, skupina bez inotropika nebo jiné inotropikum

- Závěr:**
- 1. Dobutamin zvyšuje mortalitu** a to zejména při dlouhodobém/intermitentním podávání
  - 2. Dobutamin zlepšuje symptomy HF**
  - 3. Žádný významnější rozdíl v ovlivnění mortality mezi dobutaminem a ostatními inotropními léky**





# Dobutamin – literatura 2012

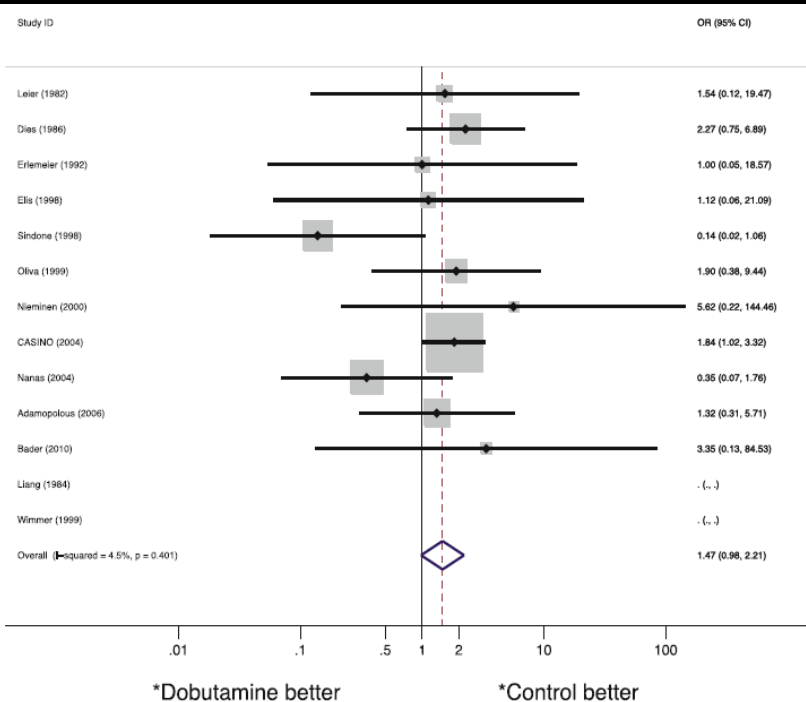
Intensive Care Med (2012) 38:359–367  
DOI 10.1007/s00134-011-2435-6

SYSTEMATIC REVIEW

Catherine L. Tacon  
John McCaffrey  
Anthony Delaney

**Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials**

- Z 654 publikací(1982-2011) -14 RCTs – 673 pac.
- Dávka dobutaminu 2,5 - 35ug/kg/min
- Doba kontinuálního podání 24hod - 7 dní nebo intermitentně až 6 měsíců



**Závěr:** Dobutamin ve srovnání s placebem či standardní léčbou **nezlepšuje mortalitu** u závažného srdečního selhání !

# Dopamin – literatura 2000

 THE LANCET

## Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial

Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group\*

Lancet 2000; **356**: 2139–43

### Závěr :

**Interpretation** Administration of low-dose dopamine by continuous intravenous infusion to critically ill patients at risk of renal failure does not confer clinically significant protection from renal dysfunction.

Nešlo o AHF či ADHF : > 90% nemocných – SIRS, sepse...

# Dopamin – literatura 2013

## Original Investigation

### Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie

**N = 360**

Furosemid+placebo - Furosemid+nesiritid - Furosemid +LD-Dopamin (2 $\mu$ g/kg/min)

**72 hodin**

**CONCLUSION AND RELEVANCE** In participants with acute heart failure and renal dysfunction, neither low-dose dopamine nor low-dose nesiritide enhanced decongestion or improved renal function when added to diuretic therapy.

JAMA. 2013;310(23):2533-2543.

# Milrinon – literatura 2002

## Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure A Randomized Controlled Trial

### OPTIME-HF

951 pac. – **systolická dysfunkce - LVEF  $\approx$  23%**

Bez indikace k inotropní léčbě

48-72hod infúze milrinonu 0,5 $\mu$ g/kg/min x placebo(FR)

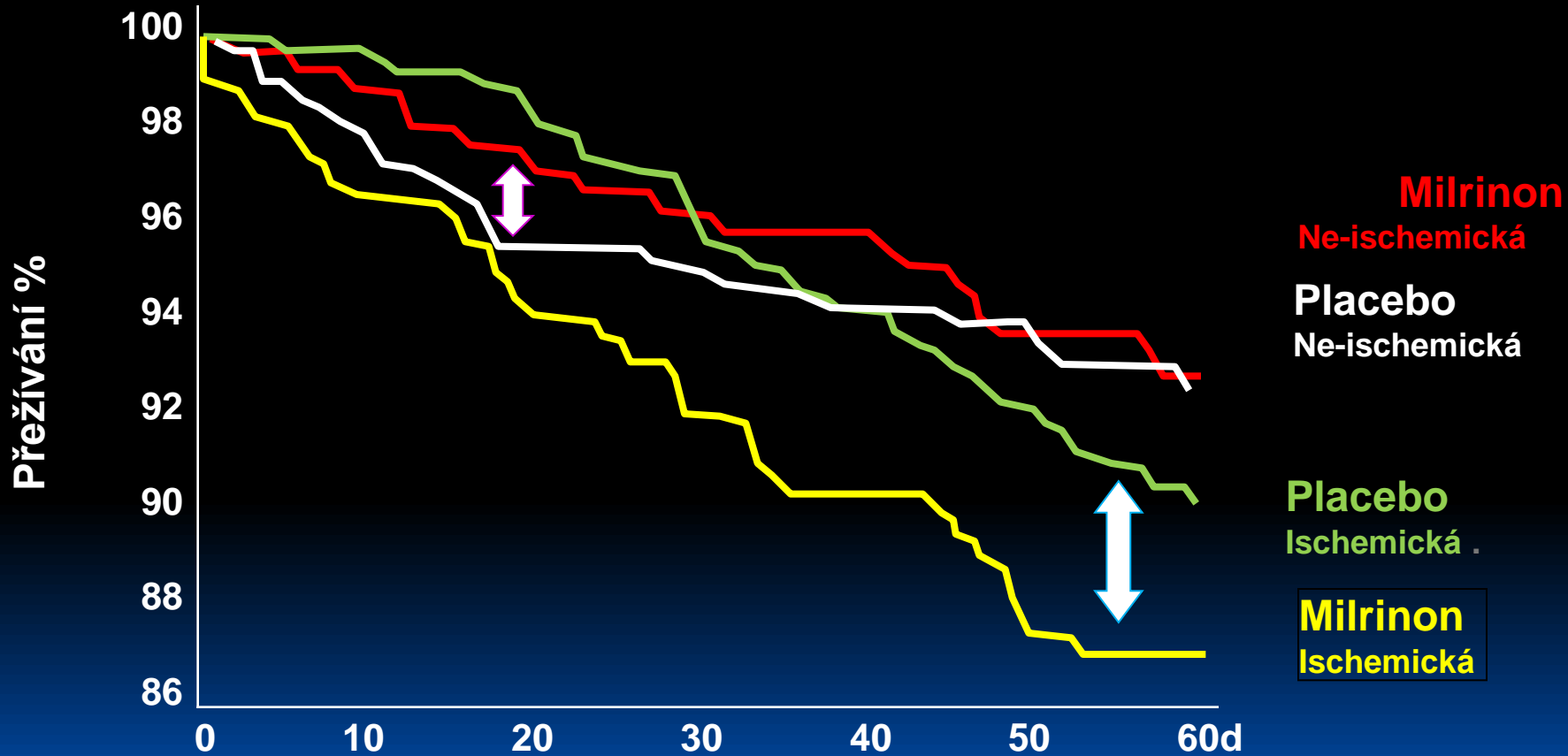
**Bez významného rozdílu** v hospitalizační a 60D mortalitě nebo době hospitalizace

**Conclusion** These results do not support the routine use of intravenous milrinone as an adjunct to standard therapy in the treatment of patients hospitalized for an exacerbation of chronic heart failure.

Michael S. Cuffe, MD  
Robert M. Califf, MD  
Kirkwood F. Adams, Jr, MD  
Raymond Benza, MD  
Robert Bourge, MD  
Wilson S. Colucci, MD  
Barry M. Massie, MD  
Christopher M. O'Connor, MD  
Heana Pina, MD  
Rebecca Quigg, MD  
Marc A. Silver, MD  
Mihai Gheorghiadu, MD  
for the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-HF) Investigators

# Milrinon – literatura 2003

## OPTIME-CHF Trial: Přežívání dle podskupin



Felker GM, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:997-1003.

Cuffe MS, et al. *JAMA.* 2002;287:1541-1547.

# Dobutamin vs milrinon u ASS

Autor	N	Klinic.situace	Komentář
Biddle et al (1987)	79	NYHA III a IV	Bez rozdílu v hemodyn.účincích
Eichhorn et al. (1987)	14	NYHA III a IV	<b>M - Významné snížení PAP</b> Ostatní parametry bez rozdílu
Karlsberg et al. (1996)	33	Po IM	D - snížení PCWP o 31% (0,001) <b>M - snížení PCWP o 53%</b>
Feneck et al. (2001)	120	LCO po srdeč.operaci	D – větší zvýšení CI; více FiS <b>M – větší snížení PCWP</b>
Yamani et al. (2001)	329	NYHA III a IV	<b>M – významně větší snížení PAP, PVR a zvýšení CO</b>



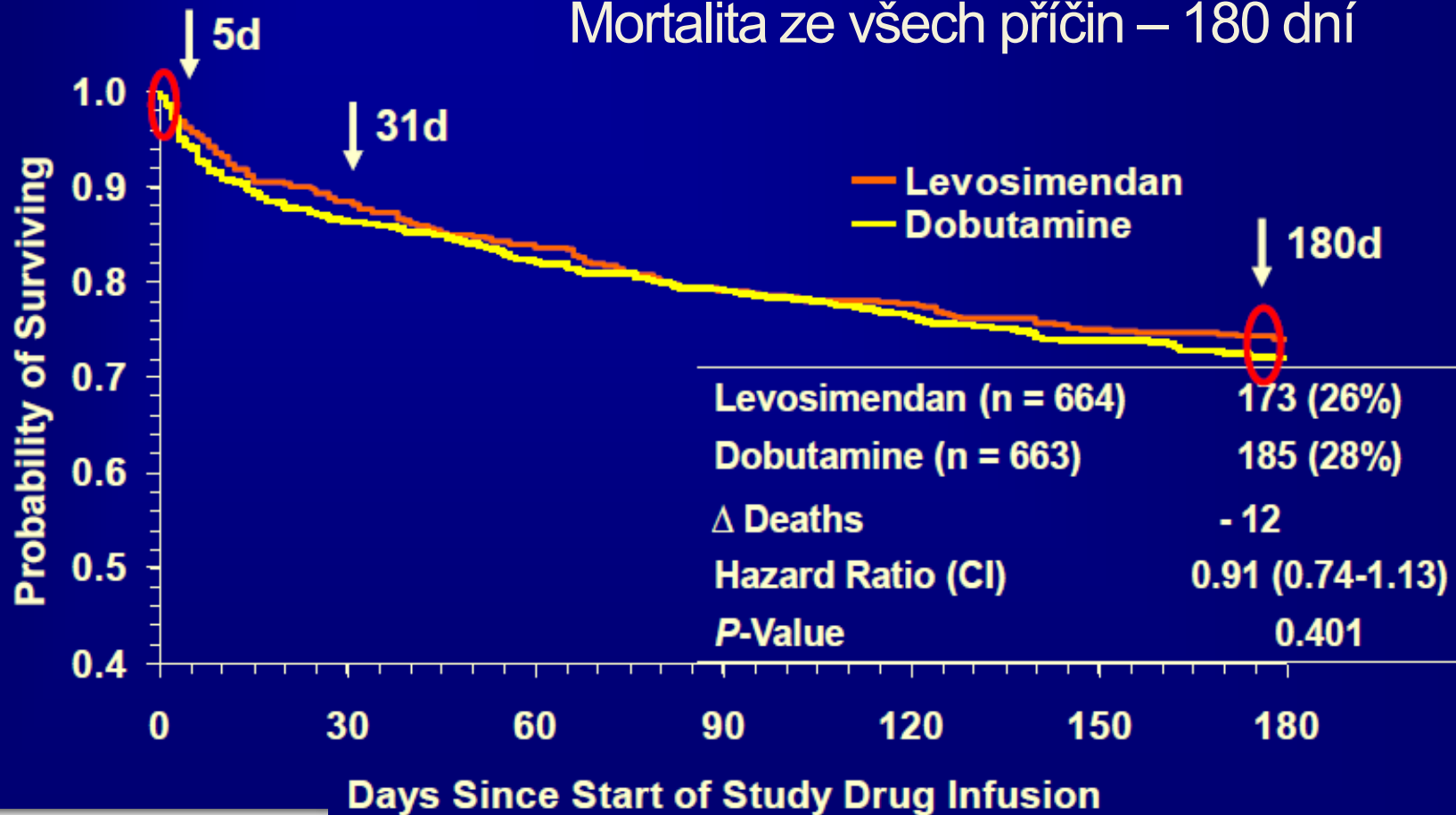
# Levosimendan – literatura 2007 – studie SURVIVE

**JAMA**<sup>®</sup>

The Journal of the American Medical Association

Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure  
The SURVIVE Randomized Trial

Mortalita ze všech příčin – 180 dní



# Levosimendan – literatura 2013 – studie REVIVE I a II

JACC: Heart Failure  
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation  
Published by Elsevier Inc.

Vol. 1, No. 2, 2013  
ISSN 2213-1779/\$36.00  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.12.004>

## CLINICAL RESEARCH

### Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure

Milton Packer, MD,\* Wilson Colucci, MD,† Lloyd Fisher, PhD,‡ Barry M. Massie, MD,§ John R. Teerlink, MD,§ James Young, MD,|| Robert J. Padley, MD,¶ Roopal Thakkar, MD,¶ Leticia Delgado-Herrera, RPH,¶ Jeffrey Salon, MD,¶ Chris Garratt, MB, CHB,# Bidan Huang, PhD,¶ Toni Saraphoja, MSc,# for the REVIVE Heart Failure Study Group

*Dallas, Texas; Boston, Massachusetts; Seattle, Washington; San Francisco, California; Cleveland, Ohio; Abbott Park, Illinois; and Espoo, Finland*

Randomizovaná  
Placebem kontrolovaná  
N = 700 ADHF pac.  
Klinický průběh **0 - 5dnů**

### Conclusions

In patients with ADHF, intravenous levosimendan provided rapid and durable symptomatic relief. As dosed in this trial, levosimendan was associated with an increased risk of adverse cardiovascular events. (Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy in the Short Term Treatment of Decompensated Chronic Heart Failure; NCT00048425) (J Am Coll Cardiol HF 2013;1:103-11) © 2013 by the American College of Cardiology Foundation

Hypotenze, arytmie



# Noradrenalin – literatura 2010

Podskupina 280 nemocných s KŠ

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

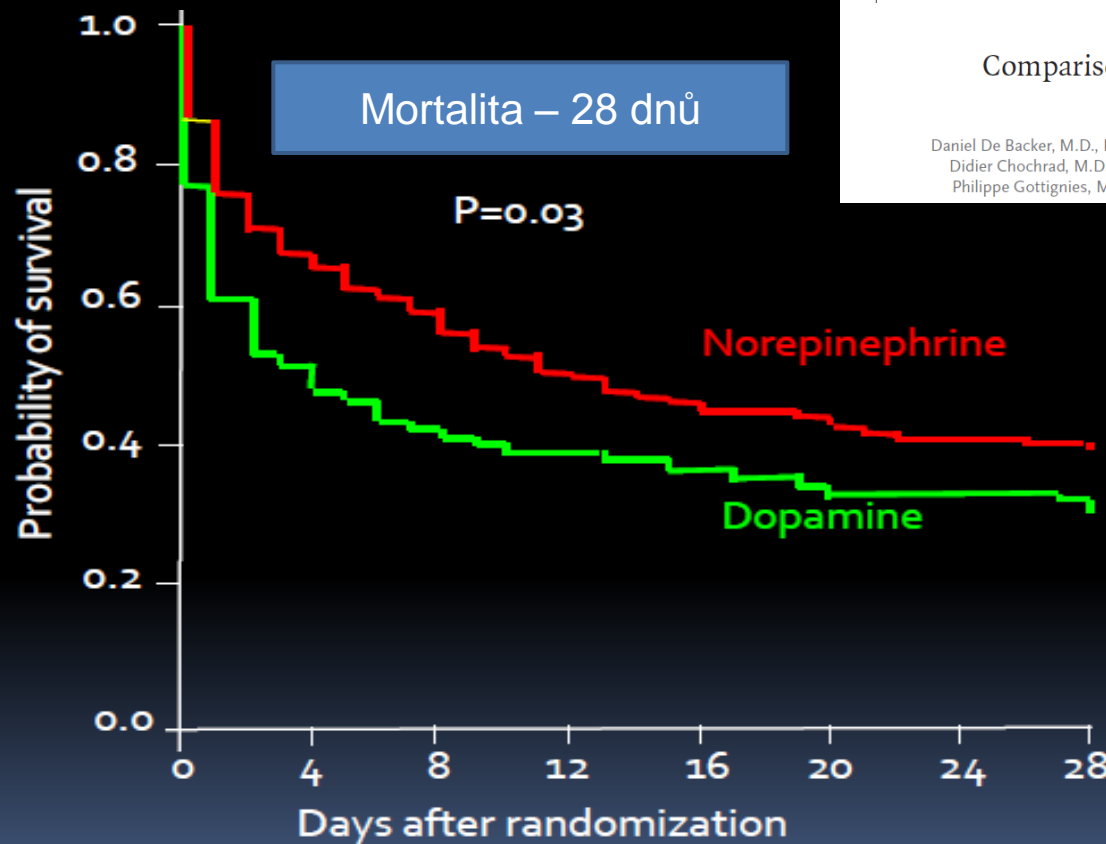
MARCH 4, 2010

VOL. 362 NO. 9

Comparison of Dopamine and Norepinephrine  
in the Treatment of Shock

Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Patrick Biston, M.D., Jacques Devriendt, M.D., Christian Madl, M.D.,  
Didier Chochrad, M.D., Cesar Aldecoa, M.D., Alexandre Brasseur, M.D., Pierre Defrance, M.D.,  
Philippe Gottignies, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., for the SOAP II Investigators\*

n = 1679



2 x vyšší výskyt arytmií ve skupině s dopaminem (p < 0,001)

De Backer et al. NEJM 2010;362:779-789

# Inotropní léky – ESC guidelines



2012

Recommendations	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Patients with pulmonary congestion/oedema without shock</b>		
Inotropic agents are NOT recommended unless the patient is hypotensive, hypoperfused, or shocked because of safety concerns (atrial and ventricular tachycardia).	C	-
<b>Patients with hypotension, hypoperfusion or shock</b>		
An i.v. infusion of an inotrope (e.g. dobutamine) should be considered in patients with a systolic blood pressure <85 mmHg and/or hypoperfusion to increase cardiac output, increase peripheral perfusion. The ECG should be monitored continuously because of the risk of myocardial ischaemia.		-
An i.v. infusion of levosimendan (or a phosphodiesterase inhibitor) may be considered to increase cardiac output in patients with a systolic blood pressure <85 mmHg and/or hypoperfusion, especially if beta-blockade is thought to be contributing to hypoperfusion. The ECG should be monitored continuously because inotropic agents can cause arrhythmias and myocardial ischaemia. If vasodilators, blood pressure should be monitored carefully.		-
A vasopressor (e.g. dopamine or norepinephrine) may be considered in patients who have cardiogenic shock, despite treatment with an inotrope, to increase blood pressure and vital organ perfusion. The ECG should be monitored as these agents can cause arrhythmias and/or myocardial ischaemia. Intra-arterial blood pressure measurement should be considered.	IIb	C

**Hypotenze – STK < 85 mmHg  
a/nebo  
hypoperfúze      IIa/C**

**Levosimendan/milrinon  
v případě léčby  
betablokátory      IIb/C**

**Vazopresory – dopamin  
nebo noradrenalin - KŠ  
IIb/C**

# Inotropní léky a vazopresory - indikace v kardiologii


1. Nemocní s **kardiogenním šokem**
2. Nemocní se závažnou **systolickou dysfunkcí, hypotenzí a významně sníženým CO** – obvykle známky orgánové hypoperfúze – po vyčerpání možností léčby CHSS vč. CRT

**Cíl:** - zachování adekvátní **systémové perfúze** - zabránění selhání orgánů  
- překonání vyvolávající příčiny a/nebo **přemostění** k definitivní léčbě :

- revaskularizace
- implantace MSP
- transplantace srdce
- mechanické komplikace AIM (VSD,AMR)

3. Nemocní v terminální fázi CHSS – paliativní léčba pro **kontrolu symptomů** u vybraných nemocných – neprodloužíme jim život,ale můžeme zlepšit jeho kvalitu

# Inotropní léky a vazopresory - závěry

- Základním inotropním lékem – **dobutamin**  
5 -10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$   zvýšení TK = zvýšení CO
- Ischemie myokardu – př. selhaná PCI s hypotenzí a ASS - **levosimendan**
- Neischemická příčina + plicní hypertenze (selhání PK) – **milrinon**
- Předcházející léčba zejména vyššími dávkami BB –  
**levosimendan** (ischemická) - **milrinon** (neischemická)
- Závažná hypotenze –  $\text{STK} \leq 70 \text{ mmHg}$  - **noradrenalin**
- I nemocný se závažným systolickým selháním může být hypovolemický !  
– CVP-PCWP
- Co **nejmenší** efektivní dávka a co **nejkratší** doba podávání – zlepšení symptomů