



Farmakologiczne wsparcie układu krążenia

Paweł Nadziakiewicz

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Leki działające inotropowo dodatnio

- znane od wielu lat, stosowane u setek tysięcy pacjentów rocznie, w różnych kombinacjach,
- zwiększają rzut minutowy i przywracają prawidłowe napięcie ściany naczyń,
- **cel** - osiągnięcie doraźnego efektu klinicznego w sytuacjach, w których funkcje życiowe są znacząco zaburzone przez różne stany chorobowe.

Wsparcie farmakologiczne

Środki inotropowe i *EBM*

- badania prowadzono dotąd tylko z użyciem zastępczych punktów końcowych (parametry hemodynamiczne, mieszana saturacja żylna, czas pobytu chorego w obszarze intensywnego nadzoru, parametry echograficzne)
- standardy praktyki klinicznej ustalano na ogół w oparciu o opinie ekspertów i prostą analogię z badań wykonanych na materiale zwierzęcym

Wyniki uzyskiwane w zakresie zastępczych punktów końcowych nie mają jednak często związku z najważniejszymi parametrami takimi jak śmiertelność czy odległe wyniki leczenia!

Główne objawy uboczne

- niedokrwienie mięśnia sercowego
- zwiększenie zużycia tlenu
- złośliwe zaburzenia rytmu

Długotrwała stymulacja receptorów beta-1 powoduje:

- przeładowanie kardiomiocytów wapniem
- martwicę komórek
- zmianę struktury i geometrii myokardium (remodeling)
- aktywację układu RAA (szczególnie niekorzystną u pacjentów z przewlekłą niewydolnością krążenia)

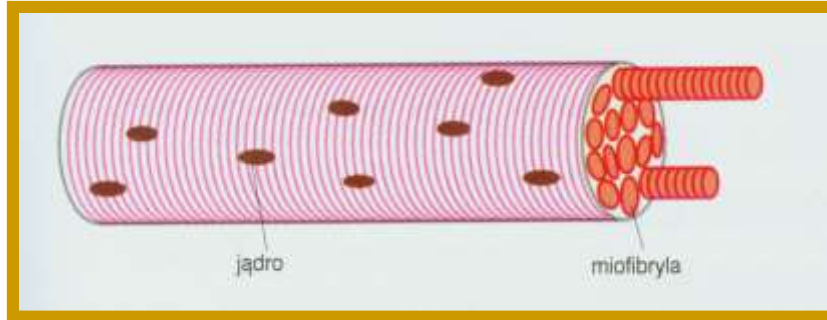
Budowa mięśnia

- podstawowa jednostka anatomiczna to **sarkomer**, który składa się z ułożonych równolegle względem siebie białek - aktyny i miozyny
- skurcze mięśnia wynikają z wzajemnej interakcji tych białek

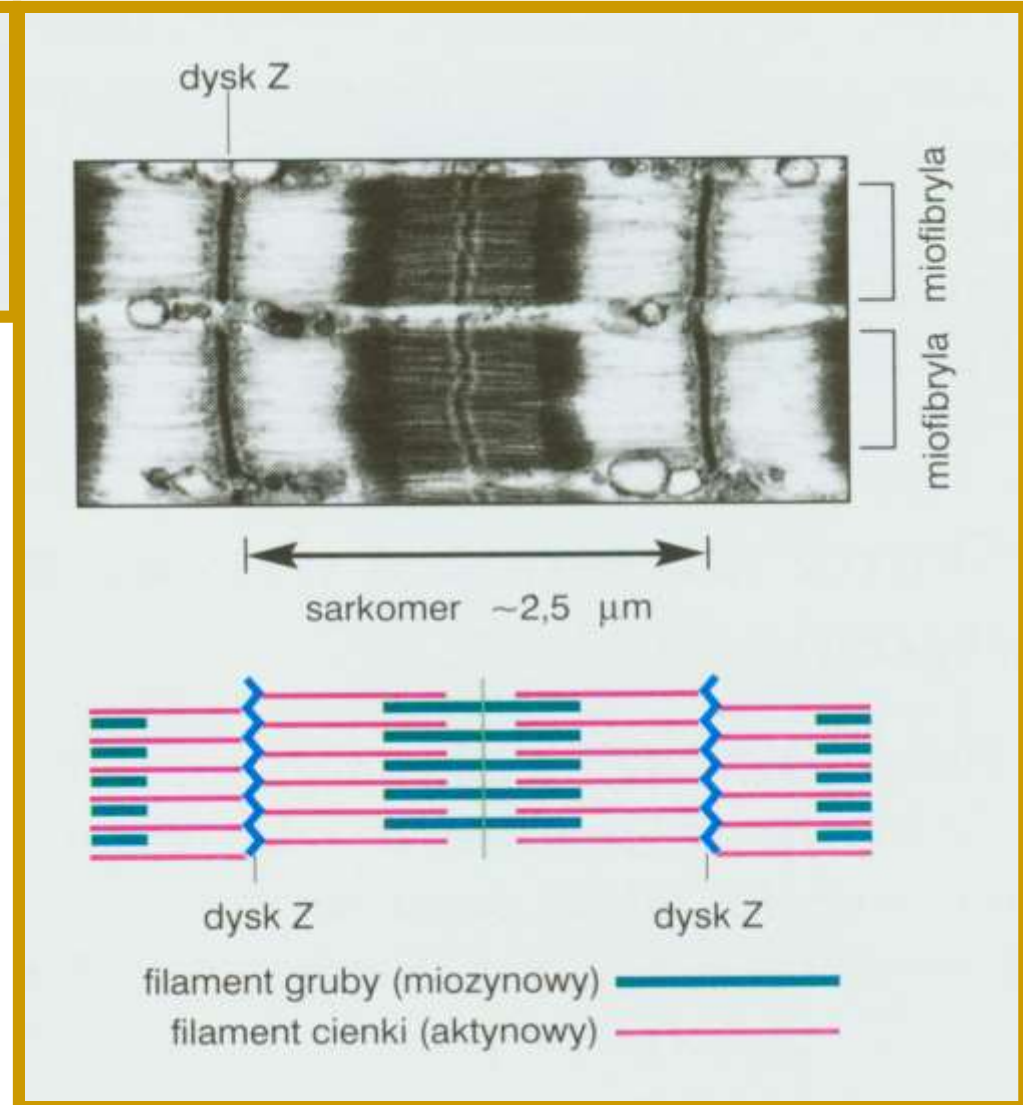
Skurcz mięśnia

- podczas skurczu mięśnia sercowego kompleks aktyny i miozyny łączy się z troponiną C
- pozwala to na tworzenie mostków poprzecznych aktyny i miozyny oraz na wytworzenie siły przy obecności odpowiednich rezerw energetycznych
- proces ten jest zależny od obecności jonów wapnia

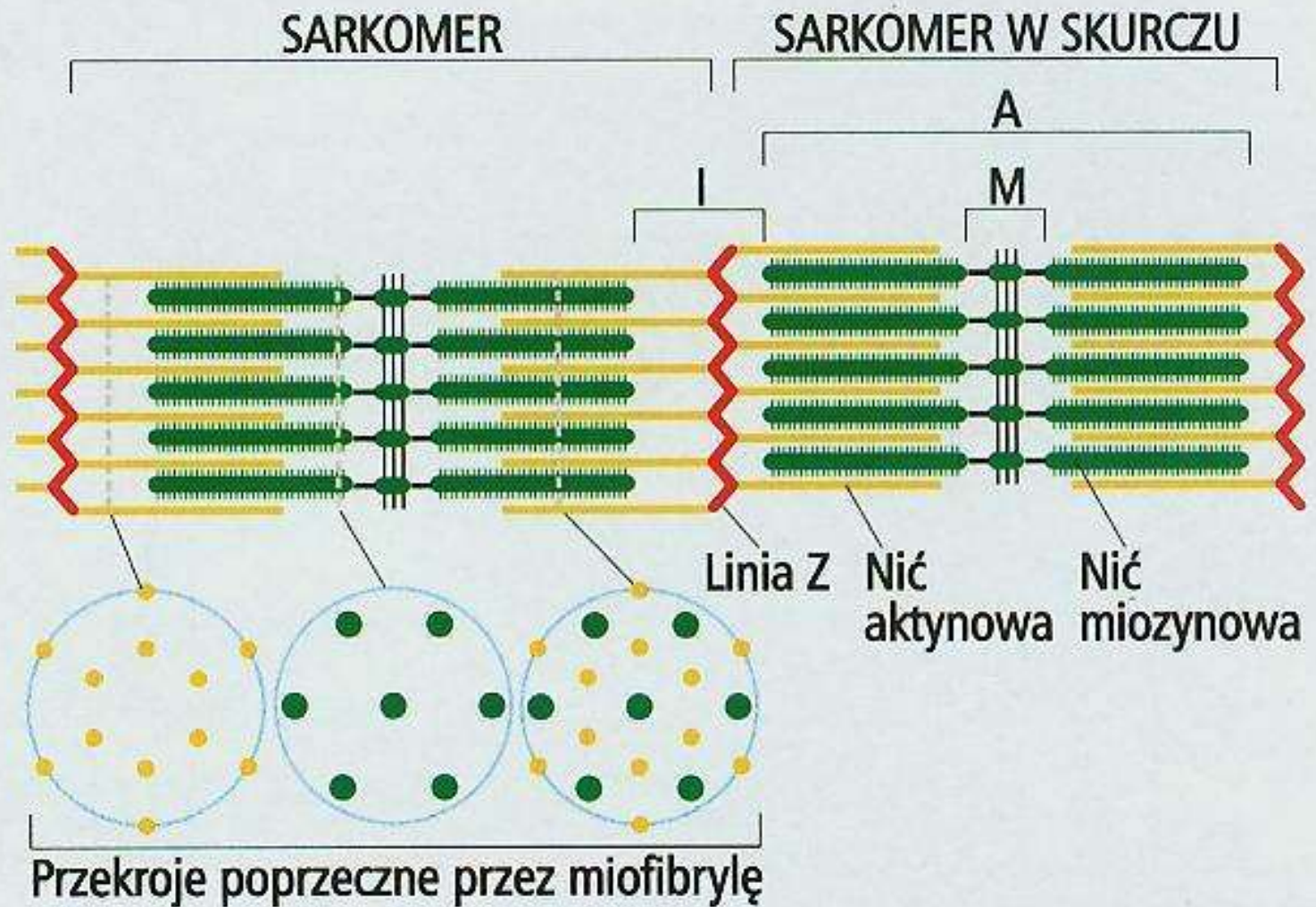
Włókno mięśniowe, miofibrylla i sarkomer



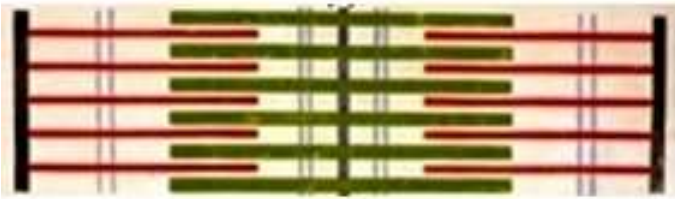
Sarkomer to powtarzalna wzdłuż długiej osi włókna mięśniowego jednostka strukturalna, rozmieszczona pomiędzy kolejnymi dyskami Z i złożona z dwóch prążków jasnych oraz jednego ciemnego.



Sarkomer w rozkurczu i w skurczu



Miozyna



Aktyna



Reakcja troponiny C i jonów wapnia może zostać nasilona przez:

- podniesienie poziomu zjonizowanego wapnia wewnątrzkomórkowego
- zwiększenie wrażliwości troponiny C na wapń
- zwiększenie stężenia cAMP (zwiększa napływ jonów wapnia do komórki i stymuluje procesy fosforylacji)

Środki inotropowe działają przez:

- zwiększenie zawartości wapnia,
- zwiększenie poziomu cyklicznego AMP
- uwrażliwienie komórek na działanie wapnia
- receptory adrenergiczne

Zwiększenie zawartości wapnia

- wywiera bezpośredni efekt inotropowy, ale zauważalny jest on tylko w przypadku udokumentowanej hipokalcemii,
- wykazano, że niewielka dawka wapnia wywiera korzystne działanie w momencie odłączania pacjenta od krążenia pozaustrojowego,
- wapń upośledza jednak znacząco relaksację – należy unikać jego stosowania u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową.

Zwiększenie poziomu cyklicznego AMP

- dokonuje się również poprzez zahamowanie aktywności enzymu powodującego rozpad tej substancji (fosfodiesteraza typu III),
- poziom cAMP zwiększają wszystkie środki z grupy inhibitorów fosfodiesterazy,
- z uwagi na mieszane oddziaływanie inotropowo dodatnie i wazodilatacyjne grupa ta nazywana jest czasami grupą inodilatatorów.

Uwrażliwienie komórek na działanie wapnia

- jest podstawowym mechanizmem działania kolejnej grupy środków inotropowych (*calcium sensitizers*).
- środki z tej grupy uwrażliwiają miofilamenty w obrębie mięśnia sercowego na jony wapnia.
- z grupą *calcium sensitizers* wiąże się obecnie największe nadzieje.

Oddziaływanie poprzez receptory adrenergiczne

- najważniejszy mechanizm działania środków inotropowych,
- wywierają swoje działanie głównie przez receptory alfa-1, beta-1, beta-2 i receptory dopaminergiczne
- gęstość i proporcje poszczególnych receptorów warunkują reaktywność poszczególnych tkanek na środki inotropowe

Reakcje wywołane przez pobudzenie różnych grup receptorów

- **Aktywacja receptorów beta-1 zwiększa kurczliwość** mięśnia sercowego poprzez zależne od jonów wapnia łączenie się kompleksu aktyny i miozyny z troponiną C.
- **Aktywacja receptorów beta-2 wywołuje wazodilatację** poprzez powoduje zwiększenie wychwytu wapnia przez siateczkę sarkoplazmatyczną.
- **Aktywacja receptorów alfa-1 zwiększa naczyniowy opór obwodowy** ponieważ powoduje skurcz mięśni w mięśniówce gładkiej naczyń tętniczych.
- **Aktywacja receptorów dopaminergicznych D1 i D2 w obrębie nerek i naczyń trzewnych powoduje rozszerzenie naczyń w obrębie tych obszarach**, poprzez aktywację przekaźników.

Tropizmy serca

- **inotropizm** - wpływ na kurczliwość i siłę skurczu
- **chronotropizm** - wpływ na częstość skurczów
- **dromotropizm** - wpływ na szybkość przewodnictwa
- **lusitropizm** - wpływ na długość fazy rozkurczu
- **batmotropizm** - wpływ na pobudliwość mięśnia serca
- **tonotropizm** - wpływ na napięcie komórek

Czysta
stymulacja
receptorów
alfa-1

Czysta
stymulacja
receptorów
beta

fenylefryna

noradrenalina

milrinone

izoproterenol

dopamina

dobutamina

wazopresyna

levosimendan

hipoksja

kwasica

downregulation

Spektrum działania środków
inotropowych

Dopamina

- endogennym neurotransmitter i bezpośredni prekursor noradrenaliny na szlaku syntezy katecholamin
- oddziałuje na receptory dopaminergiczne i adrenergiczne
- wywiera różnokierunkowe efekty kliniczne

Dopamina

- **małe dawki** (0,5 – 3 mcg/kg/min.) - stymulacja receptorów D1 (naczynia wieńcowe, nerkowe, trzewne i mózgowe), oraz D2 (naczynia nerkowe). Efekt - łagodna wazodilatacja i wzmożony przepływ krwi w obrębie ww obszarów.
- **średnie dawki** (3 – 10 mcg/kg/min) - słabe wiązanie do receptorów beta-1, dzięki czemu dochodzi do zwiększenia siły skurczu mięśnia sercowego i częstości skurczów, wraz z niewielkim wzrostem naczyniowego oporu obwodowego.
- **wysokie dawki** (10 – 20 mcg/kg/min) - dominuje pobudzenie receptorów alfa-1 i wynikający z tego skurcz naczyń.

„Nerkowe” dawki dopaminy

- **efekt nie udokumentowany**
- nie wykazano zwiększenia filtracji kłębuszkowej i działania protekcyjnego na nerki

Dobutamina

- syntetyczna katecholamina, silne powinowactwo do receptorów beta-1 i beta-2
- stosunkowo słaba aktywność chronotropowa
- oddziaływanie na mięśniówkę gładką na zasadzie połączonego efektu agonistyczno-antagonistycznego, które środek ten wywiera na receptory alfa-1, stąd wypadkową jest mierna wazodilatacja, szczególnie przy zastosowaniu niższych dawek (<5 mcg/kg/min).

Dobutamina

- dawki do 15 mcg/kg/min. zwiększają kurczliwość bez znaczącego wpływu na opór obwodowy, co wynika z równoważenia skurczu naczyń krwionośnych (pobudzenie receptorów alfa-1) przez wazodilatację (do której dochodzi poprzez pobudzenie receptorów beta-2)
- dawki wyższe niż 15 mcg/kg/min. - zaczyna dominować wyraźne działanie naczynioskurczowe

Dobutamina

- znacznie zwiększa zużycie tlenu przez mięsień sercowy (efekt wykorzystywany podczas testu dobutaminowego)
- tolerancja może pojawić się już po kilku dniach prowadzenia leczenia
- przy każdym zakresie dawkowania obserwowano pojawianie się złośliwych zaburzeń rytmu

Noradrenalina

- głównym endogennym neurotransmiterem uwalnianym z pozazwojowych włókien adrenergicznych
- silny agonista receptorów adrenergicznych alfa-1, z umiarkowaną aktywnością wobec receptorów beta-1
- wywołuje to bardzo silny efekt wazokonstrykcyjny przy znacznie słabszym wpływie na siłę skurczu mięśnia sercowego

Noradrenalina

- zwiększa ciśnienie tętnicze (zarówno skurczowe jak i rozkurczowe) przy minimalnym wpływie na wartości rzutu minutowego serca,
- wpływ na częstość akcji serca jest minimalny
- przepływ wieńcowy zwiększa się poprzez zwiększenie ciśnienia rozkurczowego oraz pośredniej stymulacji kardiomiocytów, które uwalniają lokalne wazodilatatory

Noradrenalina

Przedłużona infuzja noradrenaliny wywiera bezpośredni toksyczny efekt na kardiomiocyty!

Przyczyną jest indukowanie apoptozy poprzez:

- aktywację kinazy A
- zwiększony napływ wapnia do cytozolu



Adrenalina

- endogenna katecholamina z wysokim powinowactwem do receptorów beta-1, beta-2 oraz alfa-1
- efekty beta-adrenergiczne są bardziej nasilone w niskich dawkach, alfa-1 adrenergiczne - w wysokich dawkach
- przepływ wieńcowy jest zwiększony poprzez zwiększony względny czas rozkurczu (działanie lusitropowe) oraz poprzez wydzielanie lokalnych substancji naczyniorozszerzających (co zapobiega obkurczaniu naczyń poprzez receptory alfa-1!)
- ciśnienie w tętnicy płucnej zwiększa się (obkurczenie naczyń płucnych i zwiększony przepływ płucny).

Adrenalina

Przedłużona infuzja adrenaliny wywiera bezpośrednie działanie destrukcyjne na ściany naczyń tętniczych i bezpośrednią stymulację apoptozy kardiomiocytów.



Izoproterenol

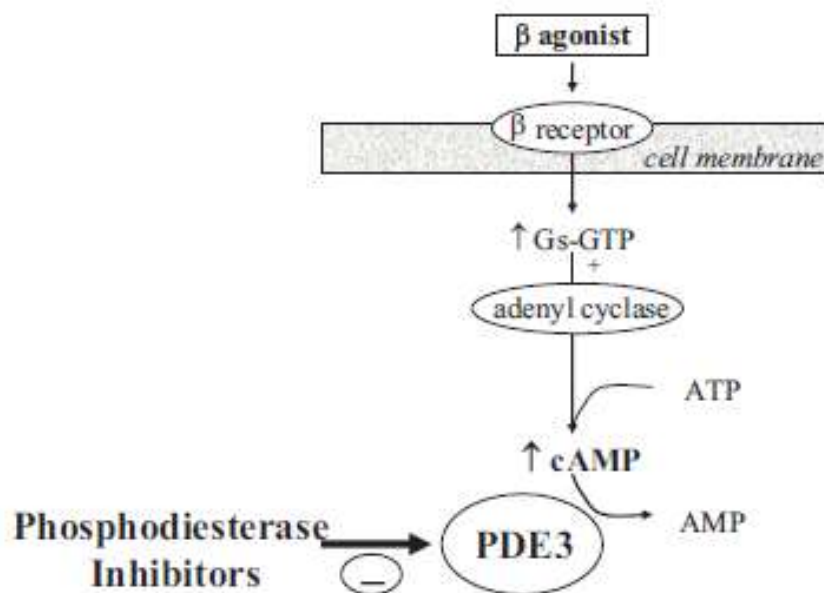
- silny agonista receptorów beta z bardzo niskim powinowactwem do receptorów alfa-adrenergicznych
- silny efekt inotropowy, a w szczególności chronotropowy
- wpływ na pojemność wyrzutową jest neutralizowany poprzez obniżkę oporu obwodowego (która odbywa się poprzez stymulację receptorów beta-2)
- bywa stosowany w sytuacjach, w których działanie chronotropowe, dromotropowe (poprawa przewodnictwa) lub batmotropowe (poprawa pobudliwości) ma pierwszorzędne znaczenie

Hasenfuss G, et al. Eur Heart J 2011, 32, 1838.

Milrinone

- środek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy, nie działający poprzez receptory adrenergiczne
- fosfodiesteraza typu III jest wewnątrzkomórkowym enzymem związanym z retikulum sarkoplazmatycznym w obrębie kardiomiocytów i mięśni gładkich w naczyniach krwionośnych, który dokonuje rozpadu cyklicznego AMP
- inhibitory tego enzymu zwiększają poziom cAMP poprzez zahamowanie jego rozpadu wewnątrz komórki, co prowadzi do zwiększonej kurczliwości mięśnia sercowego

Mechanizm działania inhibitorów fosfodiesterazy



Milrinone

- silne działanie inotropowo dodatnie i wazodilatacyjne, z jednoczesną poprawą relaksacji mięśnia sercowego w rozkurczu (działanie lusitropowe)
- efekt - jednoczesna redukcja obciążenia wstępnego, obciążenia następczego i naczyniowego oporu obwodowego.
- szczególnie użyteczne, jeżeli receptory adrenergiczne są wyczerpane i uległy desensytyzacji, co zdarza się w przypadku przewlekłej niewydolności krążenia lub wskutek długotrwałej stymulacji receptorów beta-adrenergicznych

Hasenfuss G, et al. Eur Heart J 2011, 32, 1838.

Wazopresyna

- hormon antydiuretyczny i naturalny peptyd, którego zasoby gromadzą się w ziarnistościach tylnego płata przysadki mózgowej
- wydzielana w przypadku zwiększenia osmolalności osocza i obniżkach ciśnienia tętniczego (ale również pod wpływem takich bodźców jak ból, nudności lub hipoksja)
- w niewielkim stopniu syntetyzowana również w obrębie serca (w odpowiedzi na zwiększenie napięcia ściany mięśnia) oraz przez nadnercza (w odpowiedzi na zwiększone wydzielanie katecholamin)

Hasenfuss G, et al. Eur Heart J 2011, 32, 1838.

Wazopresyna

- działa poprzez receptory V1a w mięśniówce gładkiej naczyń, V1b w przysadce mózgowej oraz V2 zlokalizowane w obrębie kanalików zbiorczych nerek,
- stymulacja receptorów V1a powoduje silną wazokonstrykcję poprzez skurcz mięśniówki gładkiej w obrębie naczyń krwionośnych
- stymulacja receptorów V2 powoduje reabsorpcję wody poprzez nasilenie przepuszczalności w kanalikach zbiorczych.

Wazopresyna - działania

- mniej nasilony skurcz naczyń wieńcowych i mózgowych w porównaniu do katecholamin
- zerowy lub nawet ujemny wpływ na rzut minutowy serca, w zależności od zależnego od stopnia zwiększenia oporu obwodowego i zakresu odruchowej zmiany napięcia nerwu błędnego
- wzmożenie efektu presyjnego noradrenaliny poprzez zwiększenie wrażliwości naczyń krwionośnych na działanie tego środka!

Wazopresyna – inne działania

- bezpośredni wpływ na patomechanizm rozkurczu naczyń, poprzez hamowanie aktywowanych przez ATP kanałów potasowych
- przyspieszenie produkcji tlenku azotu, przywracanie normalnej aktywności receptorów adrenergicznych,
- efekty presyjny względnie zachowany w warunkach hipoksji i kwasicy, które są główną przyczyną oporności na aminy katecholowe w warunkach głębokiego wstrząsu!

Levosimendan

- środek uwrażliwiający mięsień sercowy na działanie wapnia (*calcium sensitizer*) - uwrażliwia kurczliwe proteiny na działanie wapnia i otwiera zależne od ATP kanały potasowe
- zwiększa kurczliwość serca bez zwiększania stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia czy upośledzania relaksacji serca w rozkurczu - lepszy bilans energetyczny!
- otwarcie kanałów potasowych w obrębie mięśniówki gładkiej powoduje wazodilatację zarówno tętniczą jak i żylną – ochrania to myocardium w czasie trwania niedokrwienia

Levosimendan - zastosowanie

Połączenie poprawy kurczliwości i rozkurczu naczyń jest szczególnie korzystne w warunkach ostrej i przewlekłej niewydolności krążenia i w takich właśnie sytuacjach levosimendan bywa najczęściej stosowany

Delaney A, et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2010, 138, 281.

Table. Inotropic and Vasopressor Drug Names, Clinical Indication for Therapeutic Use, Standard Dose Range, Receptor Binding (Catecholamines), and Major Clinical Side Effects

Drug	Clinical Indication	Dose Range	Receptor Binding				Major Side Effects
			$\alpha 1$	$\beta 1$	$\beta 2$	DA	
Catecholamines							
Dopamine	Shock (cardiogenic, vasodilatory) HF Symptomatic bradycardia unresponsive to atropine or pacing	2.0 to 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (max 50 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	+++	++++	++	+++++	Severe hypertension (especially in patients taking nonselective β -blockers) Ventricular arrhythmias Cardiac Ischemia Tissue ischemia/gangrene (high doses or due to tissue extravasation)
Dobutamine	Low CO (decompensated HF, cardiogenic shock, sepsis-induced myocardial dysfunction) Symptomatic bradycardia unresponsive to atropine or pacing	2.0 to 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (max 40 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	+	+++++	+++	N/A	Tachycardia Increased ventricular response rate in patients with atrial fibrillation Ventricular arrhythmias Cardiac Ischemia Hypertension (especially nonselective β -blocker patients) Hypotension
Norepinephrine	Shock (vasodilatory, cardiogenic)	0.01 to 3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	+++++	+++	++	N/A	Arrhythmias Bradycardia Peripheral (digital) Ischemia Hypertension (especially nonselective β -blocker patients)
Epinephrine	Shock (cardiogenic, vasodilatory) Cardiac arrest Bronchospasm/asthma Symptomatic bradycardia or heart block unresponsive to atropine or pacing	Infusion: 0.01 to 0.10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ Bolus: 1 mg IV every 3 to 5 min (max 0.2 mg/kg) IM: (1:1000): 0.1 to 0.5 mg (max 1 mg)	+++++	++++	+++	N/A	Ventricular arrhythmias Severe hypertension resulting in cerebrovascular hemorrhage Cardiac Ischemia Sudden cardiac death
Isoproterenol	Bradycardia/arrhythmias (especially torsade des pointes) Brugada syndrome	2 to 10 $\mu\text{g}/\text{min}$	0	+++++	+++++	N/A	Ventricular arrhythmias Cardiac Ischemia Hypertension Hypotension
Phenylephrine	Hypotension (vagal mediated, medication-induced) Increase MAP with AS and hypotension Decrease LVOT gradient in HCM	Bolus: 0.1 to 0.5 mg IV every 10 to 15 min Infusion: 0.4 to 9.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	+++++	0	0	N/A	Reflex bradycardia Hypertension (especially with nonselective β -blockers) Severe peripheral and visceral vasoconstriction Tissue necrosis with extravasation
PDIs							
Milrinone	Low CO (decompensated HF, after cardiotomy)	Bolus: 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus over 10 to 30 min Infusion: 0.375 to 0.75 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (dose adjustment necessary for renal impairment)			N/A		Ventricular arrhythmias Hypotension Cardiac Ischemia Torsade des pointes
Amrinone	Low CO (refractory HF)	Bolus: 0.75 mg/kg over 2 to 3 min Infusion: 5 to 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$			N/A		Arrhythmias, enhanced AV conduction (increased ventricular response rate in atrial fibrillation) Hypotension Thrombocytopenia Hepatotoxicity
Vasopressin	Shock (vasodilatory, cardiogenic) Cardiac arrest	Infusion: 0.01 to 0.1 U/min (common fixed dose 0.04 U/min) Bolus: 40-U IV bolus	V_1 receptors (vascular smooth muscle) V_2 receptors (renal collecting duct system)				Arrhythmias Hypertension Decreased CO (at doses >0.4 U/min) Cardiac Ischemia Severe peripheral vasoconstriction causing ischemia (especially skin) Splanchnic vasoconstriction
Levosimendan	Decompensated HF	Loading dose: 12 to 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ over 10 min Infusion: 0.05 to 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$			N/A		Tachycardia, enhanced AV conduction Hypotension

α_1 , indicates α_1 receptor; β_1 , β_1 -1 receptor; β_2 , β_2 -2 receptor; DA, dopamine receptors; 0, zero significant receptor affinity; + through +++++, minimal to maximal relative receptor affinity; N/A, not applicable; IV, intravenous; IM, intramuscular; max, maximum; AS, aortic stenosis; LVOT, LV outflow tract; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; and AV, atrioventricular.

Wytyczne

- zawał mięśnia sercowego
- zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia
- zagrażające życiu bradyarytmie i resuscytacja krążeniowo oddechowa

Wytyczne

- zawał mięśnia sercowego
- zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia
- zagrażające życiu bradyarytmie i resuscytacja krążeniowo oddechowa

Zawał – leczenie wstępne

- dobutamina - hipotensja (ciśnienie skurczowe 70-100 mmHg)
bez cech wstrząsu kardiogenego (oraz zawał RV!)
- dopamina - hipotensja (ciśnienie skurczowe 70-100 mmHg)
przy obecnych cechach wstrząsu kardiogenego
- połączenie dawek dopaminy i dobutaminy (po 7,5 mcg/kg/min)
równie skuteczne co podaż 15 mcg/kg/min pojedynczego
środka, przy znacznej minimalizacji objawów ubocznych

Kiedy dopamina i dobutamina nie wystarcza...

- **najpierw noradrenalina** - korzystniejsza od adrenaliny, która może pogłębić kwasicę metaboliczną i przyczynić się do powstawania zakrzepów w naczyniach wieńcowych
- **później wazopresyna** – kiedy pojawia się hipotensja oporna na podaż noradrenaliny i zaawansowana kwasica metaboliczna

Wytyczne

- zawał mięśnia sercowego
- zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia
- zagrażające życiu bradyarytmie i resuscytacja krążeniowo oddechowa

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia

- inne cele - terapia inotropami jest ukierunkowana na obniżenie ciśnienia końcowo-rozkurczowego i poprawę diurezy
- powinno to umożliwić stopniowe przywrócenie docelowej terapii długoterminowej (ACE inhibitory, diuretyki, beta-blokery) – **to jedyna szansa dla chorego!**

Patofizjologia CHF

- pacjenci nie odpowiadający na podaż diuretyków mają zwykle istotnie podwyższony opór obwodowy pomimo systemowej hipotensji związanej ze stymulacją systemu renina-angiotensyna-aldosteron
- odwrócenie systemowej wazokonstrykcji jest u tych chorych możliwe przez zastosowanie wazodilatatorów (np. nitroprusydku sodu),
- **środki inotropowe zwykle pogarszają wyniki leczenia i śmiertelność!**

Felker GM, O'Connor CM, Am Heart J 2001, 142, 393.

Inotropów nie należy stosować profilaktycznie!

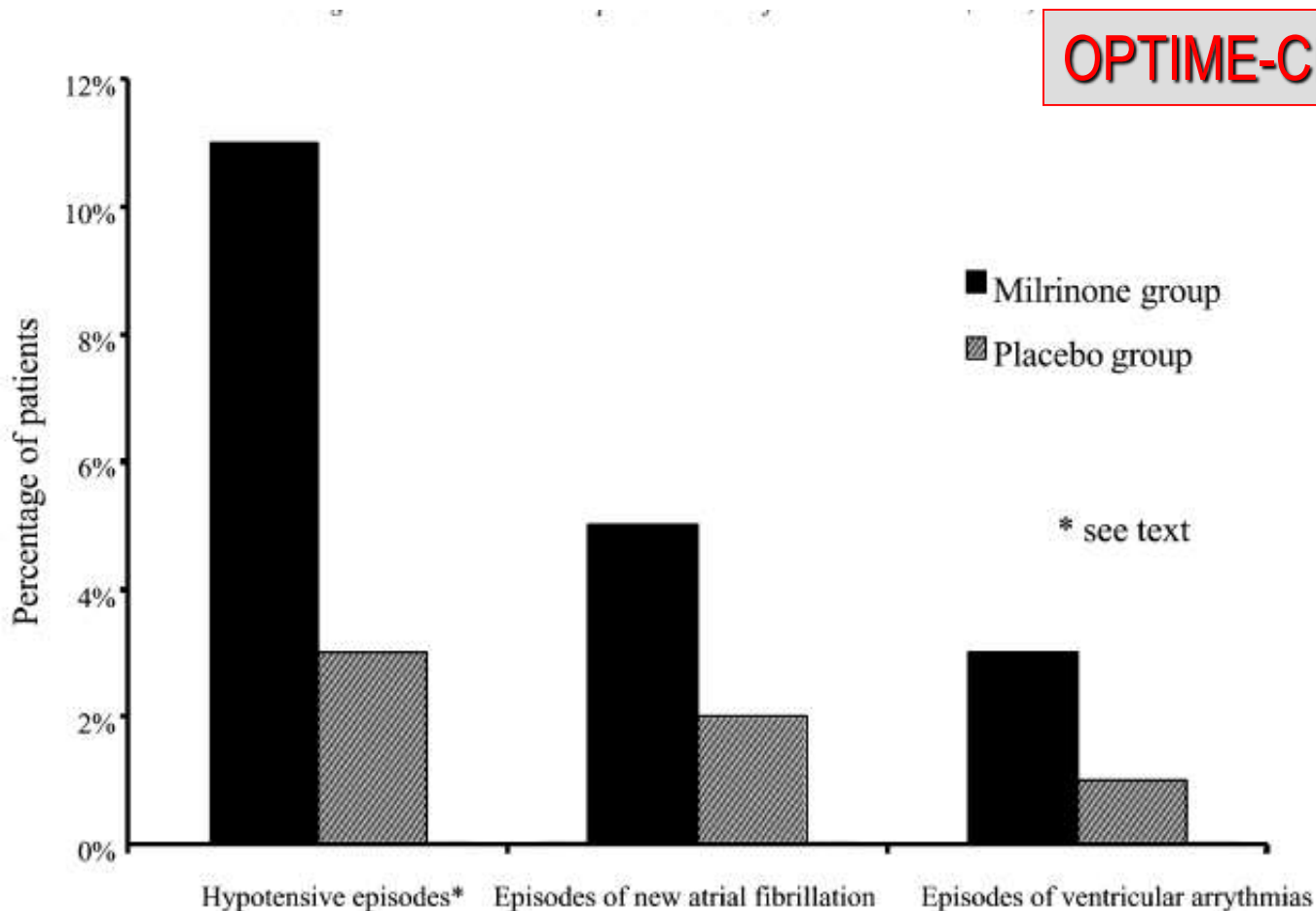


Fig. 2. Adverse events resulted from the OPTIME-CHF trial.

Gheorghiade M, et al. Eur J Heart Fail 2003, 5, 9.

Inotropów nie należy stosować profilaktycznie!

OPTIME-CHF Trial

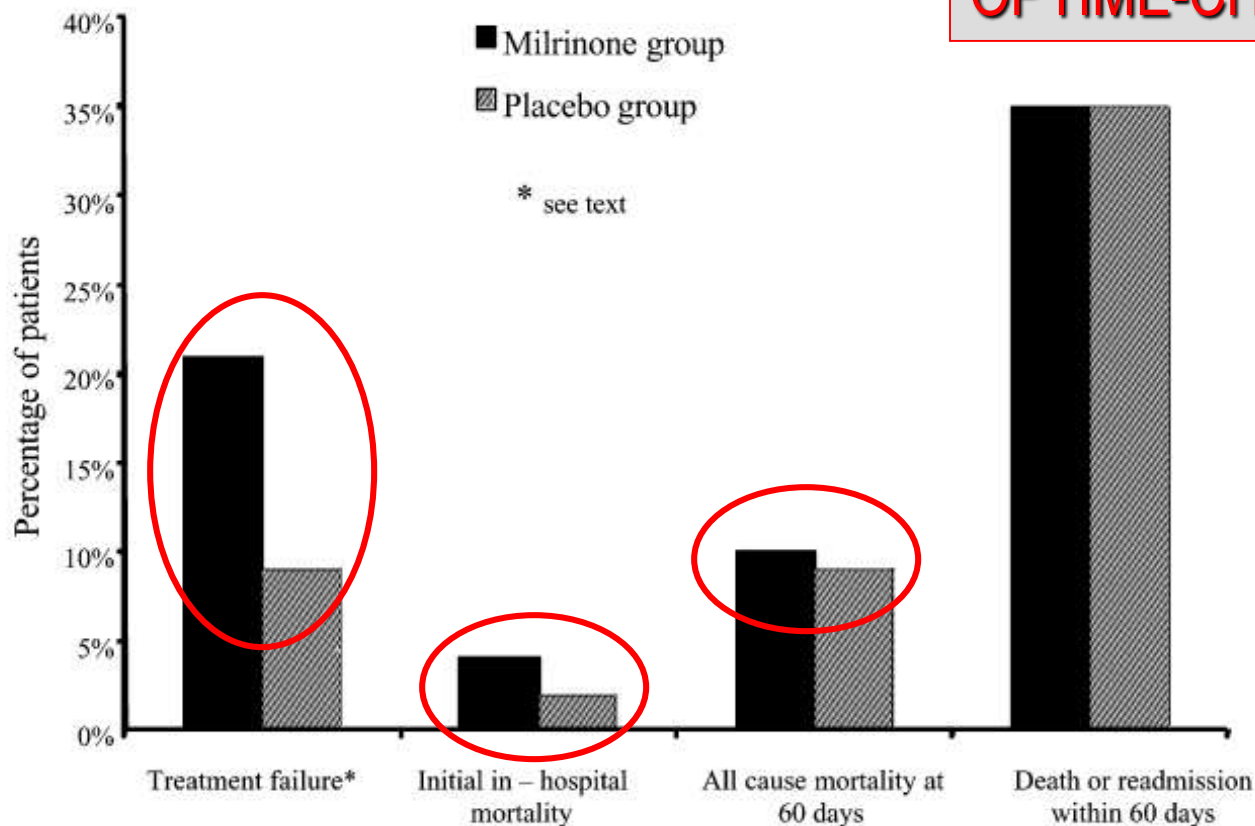


Fig. 3. End points of the OPTIME-CHF trial.

Gheorghiade M, et al. Eur J Heart Fail 2003, 5, 9.

Co zrobić jeżeli sytuacja staje się krytyczna?

- **dobutamina lub levosimendan**
- który skuteczniejszy? (cena!!!)

SURVIVAL Trial

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

Alexandre Mebazaa, MD, PhD

Markku S. Nieminen, MD, PhD

Milton Packer, MD

Alain Cohen-Solal, MD, PhD

Franz X. Kleber, MD

Stuart J. Pocock, PhD

Roopal Thakkar, MD

Robert J. Padley, MD

Pentti Pöder, MD, PhD

Matti Kivikko, MD, PhD

for the SURVIVE Investigators

Context Because acute decompensated heart failure causes substantial morbidity and mortality, there is a need for agents that at least improve hemodynamics and relieve symptoms without adversely affecting survival.

Objective To assess the effect of a short-term intravenous infusion of levosimendan or dobutamine on long-term survival.

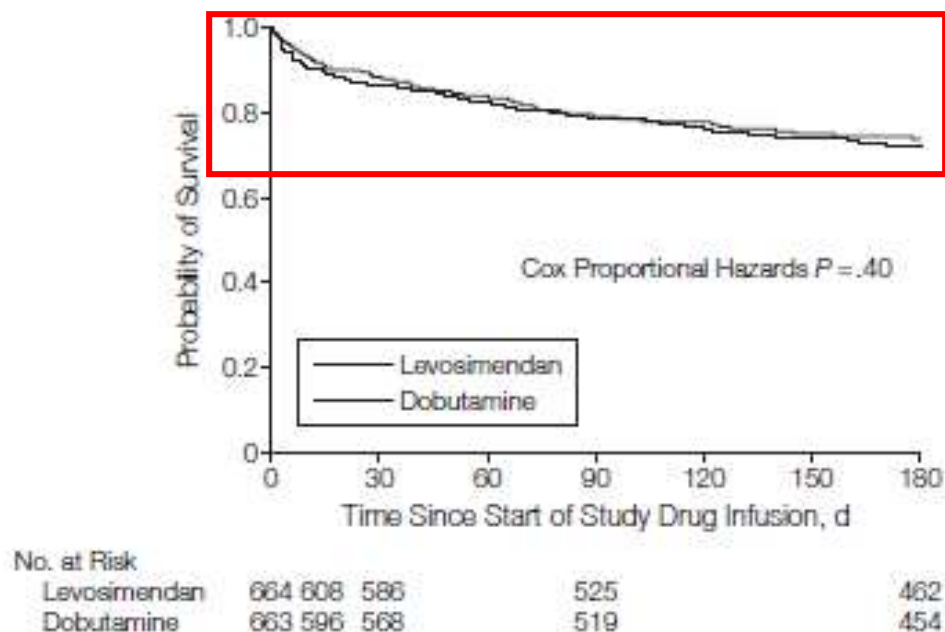
Design, Setting, and Patients The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE) study was a randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of intravenous levosimendan or dobutamine in 1327 patients hospitalized with acute decompensated heart failure who required inotropic support. The trial was conducted at 75 centers in 9 countries and patients were randomized between March 2003 and December 2004.

Interventions Intravenous levosimendan (n=664) or intravenous dobutamine (n=663).

Main Outcome Measure All-cause mortality at 180 days.

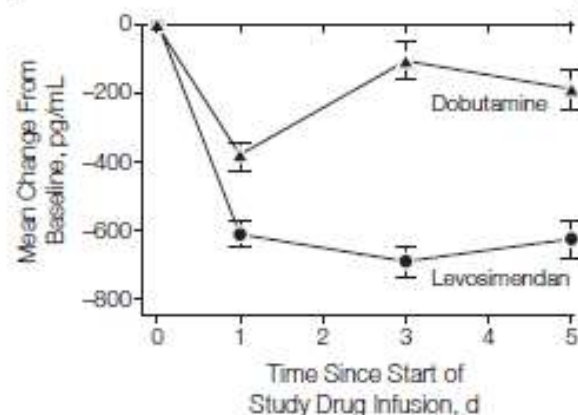
Mebazaa A, et al. JAMA 2007, 97,1883.

Figure 2. Effect of Dobutamine and Levosimendan Treatment on All-Cause Mortality During 180 Days Following the Start of Study Drug Infusion



SURVIVAL Trial

Figure 3. Mean Change From Baseline in B-Type Natriuretic Peptide Levels at 1, 3, and 5 Days by Treatment Group



Conclusion Despite an initial reduction in plasma B-type natriuretic peptide level in patients in the levosimendan group compared with patients in the dobutamine group, levosimendan did not significantly reduce all-cause mortality at 180 days or affect any secondary clinical outcomes.

Mebazaa A, et al. JAMA 2007, 97,1883.

**W przewlekłej niewydolności krążenia
doraźna poprawa hemodynamiczna
nie przekłada się na poprawę wyników
odległych!**

Gheorghiade M, et al. Eur J Heart Fail 2003, 5, 9.

Mebazaa A, et al. JAMA 2007, 97, 1883.

Inhibitory fosfodiesterazy?

- brak randomizowanych badań
- ich zastosowanie może w tej grupie może skończyć się ciężką systemową hipotensją i skutkować koniecznością włączania dodatkowych amin katecholowych

Wytyczne

- zawał mięśnia sercowego
- zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia
- zagrażające życiu bradyarytmie i resuscytacja krążeniowo oddechowa

Zagrażająca życiu bradykardia lub bradyarytmia

- środkami z wyboru są klasyczne aminy katecholowe oddziaływujące na receptory beta
- najlepiej zastosować aminy wywierające uboczny efekt chronotropowy dromotropowy i batmotropowy (dopamina, dobutamina, izoproterenol)
- pozwala to utrzymać rytm do czasu założenia elektrody endokawitarnej

Resuscytacja krążeniowo-oddechowa

- **środkiem z wyboru pozostaje adrenalina**
- dopuszczalne jest zastosowanie wazopresyny jako alternatywa kolejnych dawek adrenaliny (zdolność zachowywania właściwości wazokonstrykcyjnych w warunkach ciężkiej kwasicy metabolicznej)

Review

Resuscitation xxx (2012) xxx–xxx

Vasopressors in cardiac arrest: A systematic review^{☆,☆☆}

Todd M. Larabee^{a,*}, Kirsten Y. Liu^b, Jenny A. Campbell^a, Charles M. Little^a

^a Department of Emergency Medicine, University of Colorado Denver School of Medicine, 12401 East 17th Avenue, B215, Denver, CO 80045, United States

^b Department of Emergency Medicine, Denver Health Medical Center, Residency in Emergency Medicine, 777 Bannock Street, Denver, CO 80204, United States

Larabee TM, et al. Resuscitation 2012, doi:10.1016/j.resuscitation.2012.02.029.

Table 4

Outcomes comparing vasopressin vs. epinephrine (alone or in combination).

	LOE	Quality	Study outcome	Outcomes reported	Number of patients
Vasopressin vs. epinephrine					
Morris et al. (1997) ¹⁸	2	Poor	Neutral	E	10
Malley et al. (2007) ²⁰	3	Poor	Neutral	A–C, E	598
Lindner et al. (1996) ²³	4	Good	Supporting	A–D	8
Grmec et al. (2006) ²⁹	3	Good	Supporting	A–C	109
Lindner et al. (1997) ²⁴	1	Good	Neutral	A–D	40
Wenzel et al. (2004) ²⁵	1	Good	Neutral	A–D	1186
Stiell et al. (2001) ²⁶	1	Good	Neutral	A–E	200
Mukoyama et al. (2009) ²⁸	1	Fair	Neutral	A–D	336
Aung et al. (2005) ²⁷	1	Good	Neutral	A–D	Meta-analysis
Vasopressin/epinephrine vs. epinephrine					
Guyette et al. (2004) ³²	3	Poor	Supporting	A, E	298
Callaway et al. (2006) ³⁰	1	Good	Neutral	A–D	336
Gueugniaud et al. (2008) ³¹	1	Good	Neutral	A–D	2984
Mentzelopoulos et al. (2009) ³³	1	Good	Supporting	A–C, E	100
Cody et al. (2010) ³⁴	3	Good	Neutral	A–C	191
Ducros et al. (2010) ²¹	1	Good	Neutral	E	44

Table 6

Outcomes comparing any alternative vasopressor vs. epinephrine.

	LOE	Quality	Study outcome	Outcomes reported	Number of patients
Methoxamine					
Olson et al. (1989) ⁵²	1	Good	Neutral	A–C	51
Patrick et al. (1995) ⁵³	1	Good	Neutral	A–D	145
Turner et al. (1988) ⁵⁴	1	Good	Neutral	A–C	80
Norepinephrine					
Callaham et al. (1992) ⁴⁶	1	Good	Neutral	A–D	2667
Lindner et al. (1991) ⁵⁵	1	Good	Neutral	A–C	50
Dopamine					
Gonzales et al. (1988) ⁵⁶	4	Poor	Neutral	E	9
Phenylephrine					
Silfvast et al. (1985) ⁵⁷	1	Fair	Neutral	A	65