

Akutní srdeční selhání – farmakoterapie

R. Rokyta

Kardiologická klinika, FN a LF Plzeň



XXVII.
VÝROČNÍ SJEZD
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI

Valařský Březno | 12.–15. května 2019



MĚSTNÁNÍ (-)

MĚSTNÁNÍ (+)

Městnání krve v plicích
Ortopnoe/paroxysmální noční dušnost
Otoky končetin (oboustranné)
Zvýšená náplň krčních žil
Hepatomegalie při městnání
Městnání ve střevech, ascites
Hepatojugulární reflux

HYPOPERFUZE (-)

WARM-DRY

WARM-WET

HYPOPERFUZE (+)

Studené a zpcené
končetiny
Oligurie
Zmatenost
Závratě
Nízký pulsní tlak

COLD-DRY

COLD-WET

Hypoperfuze sice není synonymem pro hypotenzi, nicméně hypoperfuze je často doprovázena hypotenzí

Doporučení	Třída	Úroveň
<u>Diuretika</u>		
<u>i.v. kličková diuretika u všech pacientů s ASS přijatých se známkami/symptomy tekutinového přetížení (ke zlepšení symptomů)</u>	I	C
<u>furosemid 20-40 mg i.v., v případě chron. léčby</u> <u>iniciální dávka ≥ orální dávka</u>	I	B
<u>bolusové nebo kontinuální podávání</u>	I	B
<u>kombinace kličkového diuretika s thiazidy nebo spironolaktonem u pacientů s rezistentními otoky nebo nedostatečnou odpovědí</u>	IIb	C

Antagonisté vazopresinu (akvaretika)

tolvaptan u pacientů s tek. přetížením a rezistentní hyponatrémií

IIb

B



Vazodilatační léky

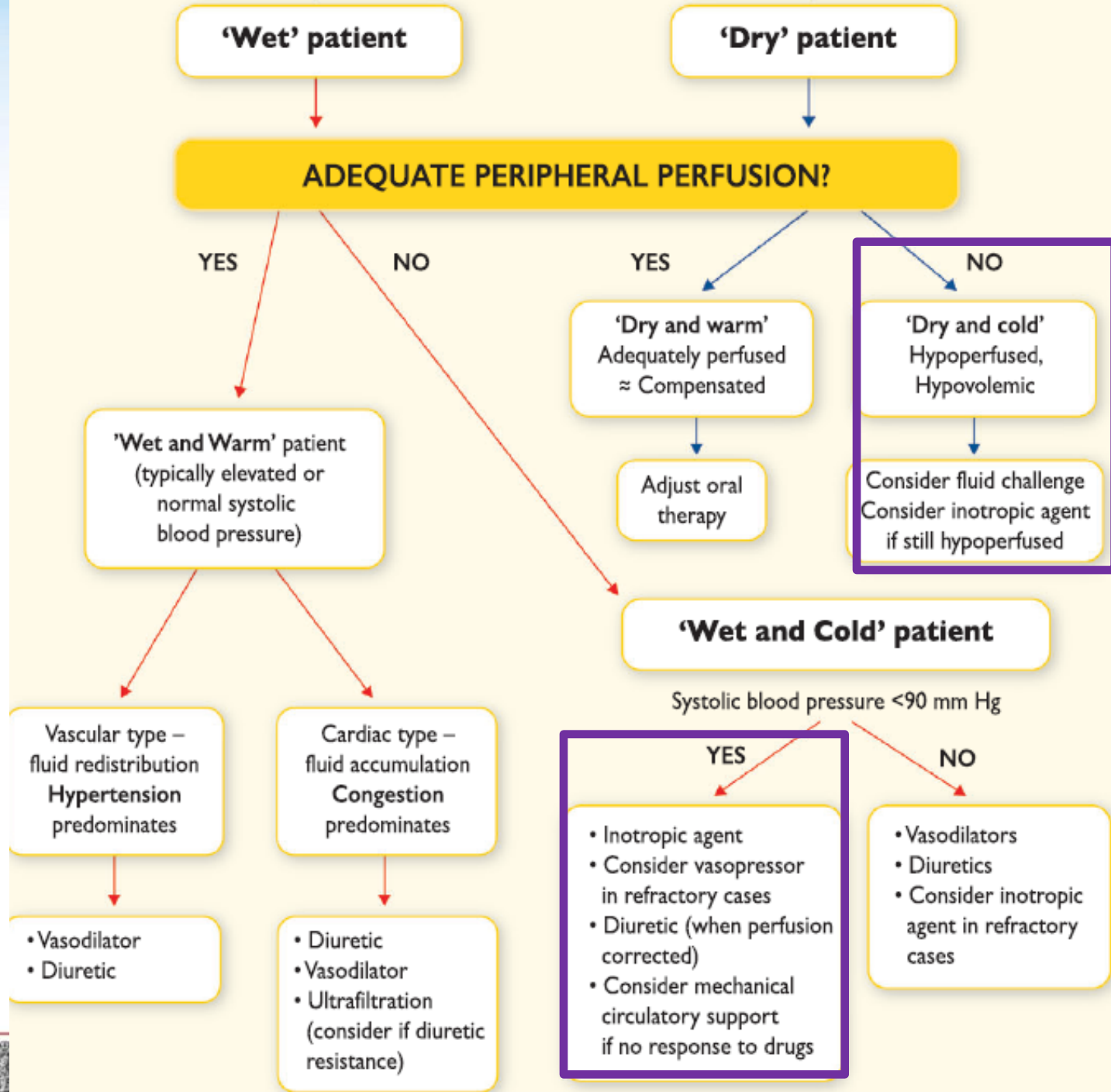
i.v. – symptomatická léčba při STK > 90 mmHg za těsné monitorace symptomů a TK	Ila	B
iniciální léčba u pacientů s hypertenzním ASS (ke zlepšení symptomů a redukci městnání)	Ila	B

Vazodilatans	Dávkování	NÚ	Jiné
Nitroglycerin	iniciálně 10-20 ug/min (až do 200 ug/min)	hypotenze, bolest hlavy	tolerance
Isosorbid dinitrát	iniciálně 1 mg/hod (až do 10 mg/hod)	hypotenze, bolest hlavy	tolerance
Nitroprusid	iniciálně 0,3 ug/kg/min (až do 5 ug/kg/min)	hypotenze, toxicita izokyanátů	fotosensitivita
Nesiritid	bolus 2 ug/kg infuse 0,01 ug/kg/min	hypotenze	

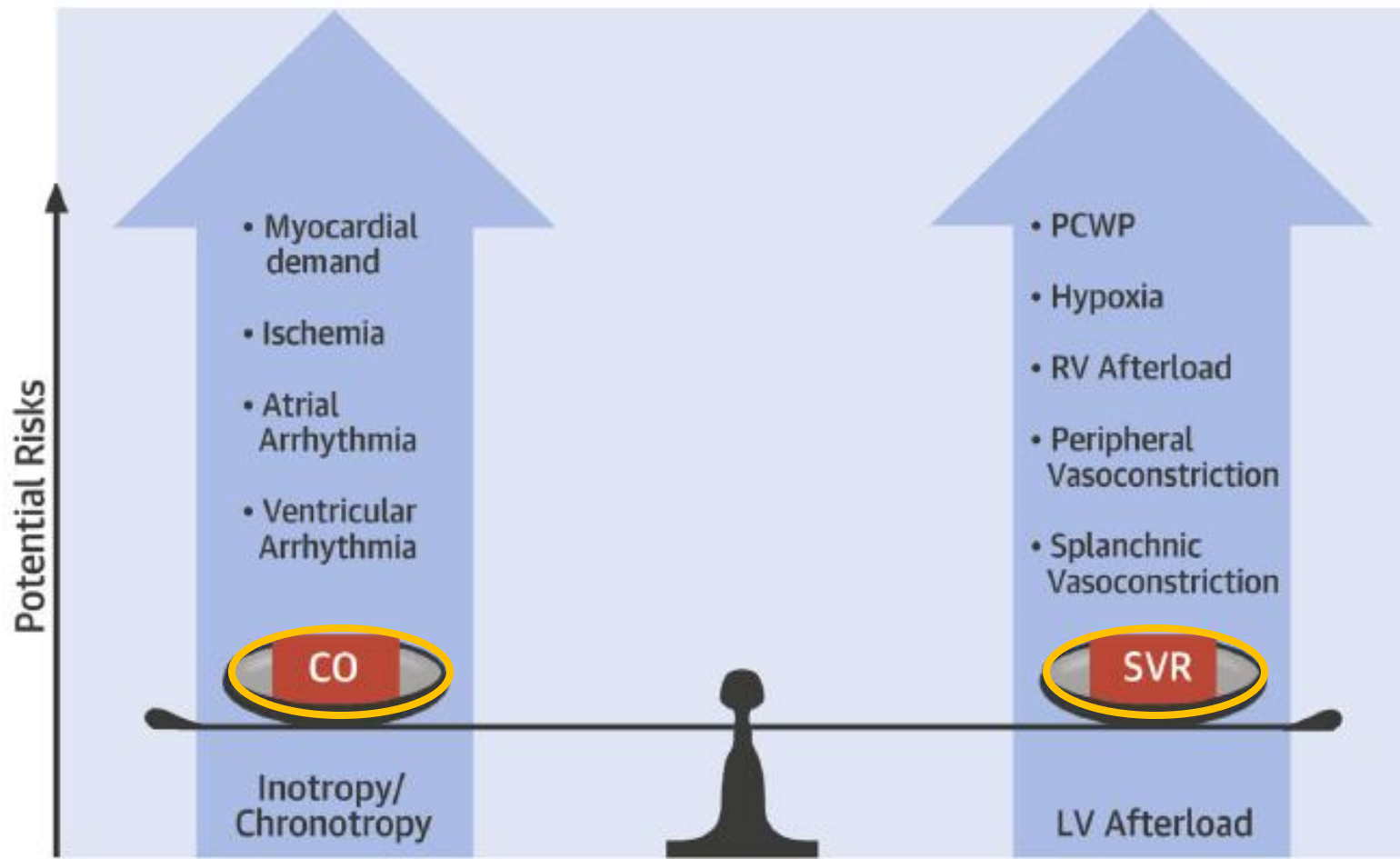
Terapie ASS – nové potencionální směry

- vasopresin antagonist – **tolvaptan** (EVEREST)
- endotelin-1 receptor antagonist
tezosentan (RITZ, VERITAS)
- adenosin antagonist – **rolophylline** (PROTECT)
- **toborinone** – PDE III inhibitor
- **omecantiv mecarbil** – cardiac myosin activator
(ATOMIC-HF)
- **istaroxime** – Na/K ATPase inhibitor
- **ularitide** (TRUE-HF)
- **serelaxin** (RELAX-AHF 2)





Rizika podání vazopresorů a/nebo inotropik



Van Diepen S, JACC 2018, 72: 183-186

Table 4. Mechanism of Action and Hemodynamic Effects of Common Vasoactive Medications in CS

Medication	Usual Infusion Dose	Receptor Binding				Hemodynamic Effects
		α_1	β_1	β_2	Dopamine	
Vasopressor/inotropes						
Dopamine	0.5–2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	–	+	–	+++	$\uparrow\text{CO}$
	5–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	+++	+	++	$\uparrow\uparrow\text{CO}$, $\uparrow\text{SVR}$
	10–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	++	–	++	$\uparrow\uparrow\text{SVR}$, $\uparrow\text{CO}$
Norepinephrine	0.05–0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++	+	–	$\uparrow\uparrow\text{SVR}$, $\uparrow\text{CO}$
Epinephrine	0.01–0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++++	+++	–	$\uparrow\uparrow\text{CO}$, $\uparrow\uparrow\text{SVR}$
Phenylephrine	0.1–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	–	–	–	$\uparrow\uparrow\text{SVR}$
Vasopressin	0.02–0.04 U/min	Stimulates V_1 receptors in vascular smooth muscle				$\uparrow\uparrow\text{SVR}$, $\leftrightarrow\text{PVR}$
Inodilators						
Dobutamine	2.5–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	++++	++	–	$\uparrow\uparrow\text{CO}$, $\downarrow\text{SVR}$, $\downarrow\text{PVR}$
Isoproterenol	2.0–20 $\mu\text{g}/\text{min}$	–	++++	+++	–	$\uparrow\uparrow\text{CO}$, $\downarrow\text{SVR}$, $\downarrow\text{PVR}$
Milrinone	0.125–0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				$\uparrow\text{CO}$, $\downarrow\text{SVR}$, $\downarrow\text{PVR}$
Enoximone	2–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				$\uparrow\text{CO}$, $\downarrow\text{SVR}$, $\downarrow\text{PVR}$
Levosimendan	0.05–0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Myofilament Ca^{2+} sensitizer, PD-3 inhibitor				$\uparrow\text{CO}$, $\downarrow\text{SVR}$, $\downarrow\text{PVR}$

CO indicates cardiac output; CS, cardiogenic shock; PD-3, phosphodiesterase-3; PVR, pulmonary vascular resistance; and SVR, systemic vascular resistance.



Inotropika

Doporučení	Třída	Úroveň
i.v. inotropika ke zvýšení CO, TK, periferní hypoperfúze a zachování org. funkcí	IIb	C
i.v. levosimendan nebo PDE III inhibitor k reverzi účinku betablokátorů	IIb	C
inotropika nejsou doporučena pokud pacient nemá symptomatickou hypotenzi nebo hypoperfúzi	III	A
po dobu podávání inotropik monitorace EKG a TK (riziko arytmií, ischemie myokardu a hypotenze)	I	C

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure



Table 4. Mechanism of Action and Hemodynamic Effects of Common Vasoactive Medications in CS

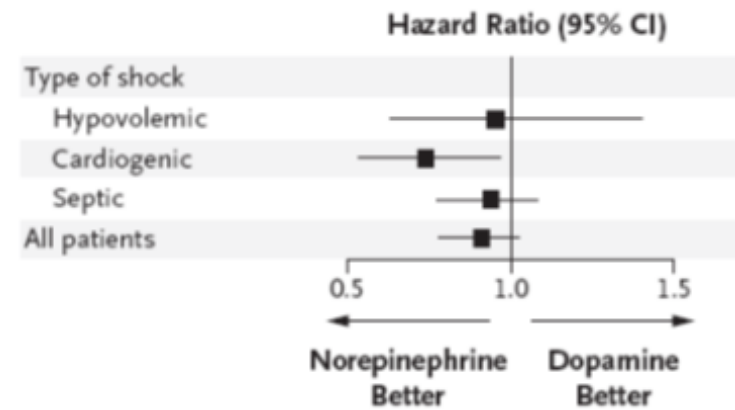
Medication	Usual Infusion Dose	Receptor Binding				Hemodynamic Effects
		α_1	β_1	β_2	Dopamine	
Vasopressor/inotropes						
Dopamine	0.5–2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	–	+	–	+++	↑CO
	5–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	+++	+	++	↑↑CO, ↑SVR
	10–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	++	–	++	↑↑SVR, ↑CO
Norepinephrine	0.05–0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++	+	–	↑↑SVR, ↑CO
Epinephrine	0.01–0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++++	+++	–	↑↑CO, ↑↑SVR
Phenylephrine	0.1–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	–	–	–	↑↑SVR
Vasopressin	0.02–0.04 U/min	Stimulates V_1 receptors in vascular smooth muscle				↑↑SVR, ↔PVR
Inodilators						
Dobutamine	2.5–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	++++	++	–	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Isoproterenol	2.0–20 $\mu\text{g}/\text{min}$	–	++++	+++	–	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Milrinone	0.125–0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Enoximone	2–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Levosimendan	0.05–0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Myofilament Ca^{2+} sensitizer, PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR

CO indicates cardiac output; CS, cardiogenic shock; PD-3, phosphodiesterase-3; PVR, pulmonary vascular resistance; and SVR, systemic vascular resistance.

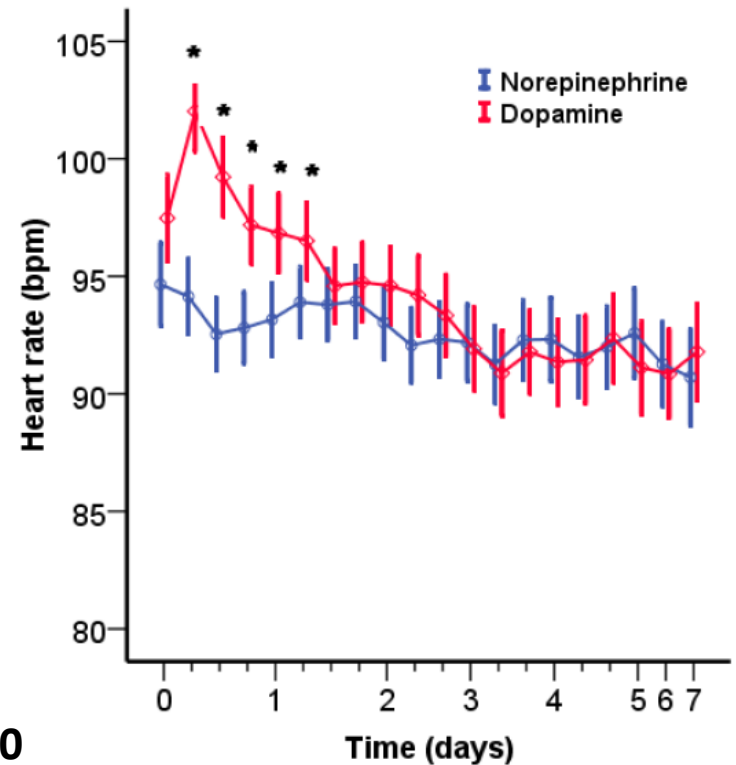
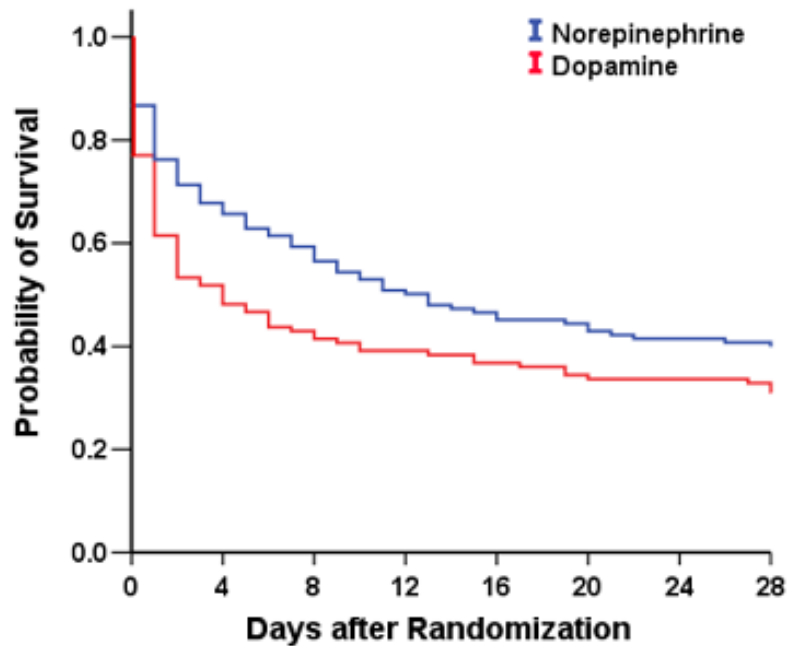


Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock

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*



Supplementary Figure 7: Kaplan-Meier curves for 28-day survival in car

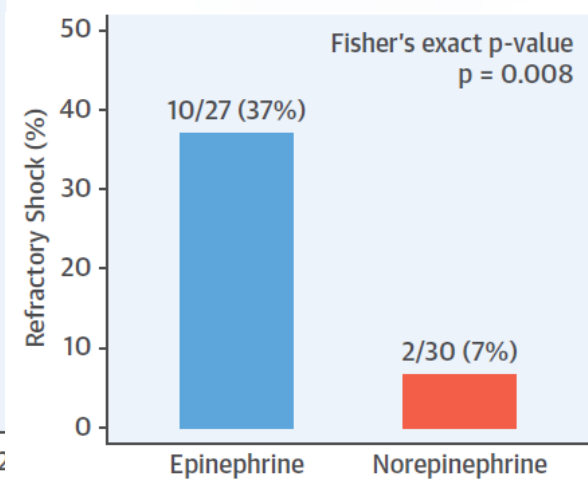
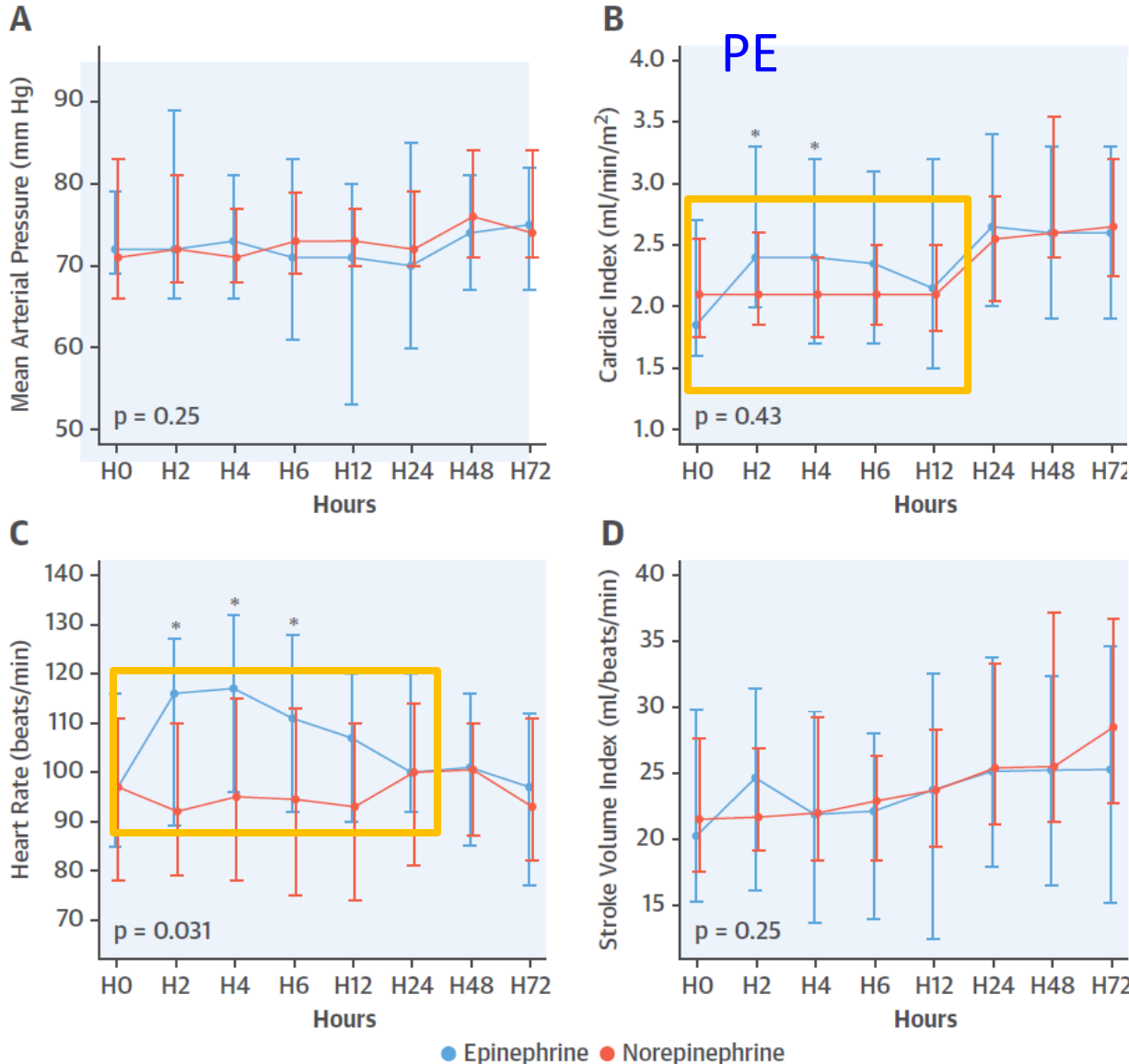


n=280

Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction



Bruno Levy, MD, PhD,^a Raphael Clere-Jehl, MD,^b Annick Legras, MD,^c Tristan Morichau-Beauchant, MD,^d



n=57
dobutamin-57 % obě skup.



Vazopresory

Doporučení	Třída	Úroveň
Vazopresory (pref. noradrenalin) u pacientů v KŠ přes léčbu inotropiky	IIb	B
po dobu podávání vazopresorů monitorace EKG a TK (riziko arytmií, ischemie myokardu)	I	C

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

German – Austrian S3 guide 2012 pro KŠIM

cíle: MAP 65-75 mm Hg

TF < 110/min



CardShock study- inotropika a vazopresory

(*Tarvasmaki, CCM 2016:208*)

Vazoaktivní lék	
Vazopresory	
Noradrenalin	75 %
Adrenalin	21 %
Dopamin	26 %
Vazopressin/terlipressin	4 %
Vazopresory - kombinace	30 %
Inotropika	
Dobutamin	49 %
Levosimendan	24 %
PDE3i	4 %
Vazopresor + inotropikum	55 %

n=219

Kardiogenní šok – farmakoterapie - závěry

- 1) Kauzální léčba
(farmakoterapie AKS)
- 2) Individualizace farmakoterapie dle
etiologie a hemodynamického profilu
- 3) Vazopresory/inotropika
– co nejkratší dobu, co nejmenší dávky





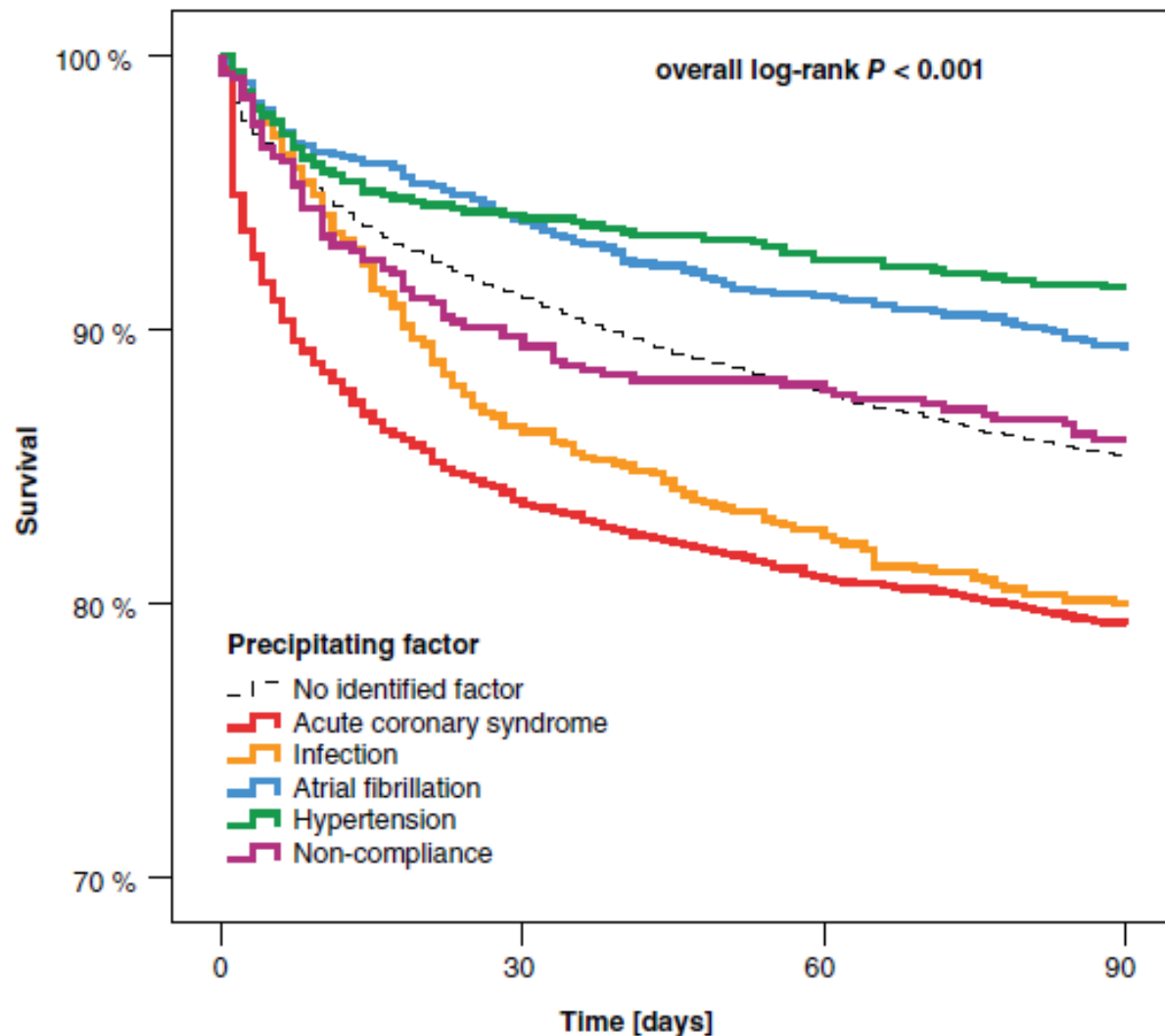
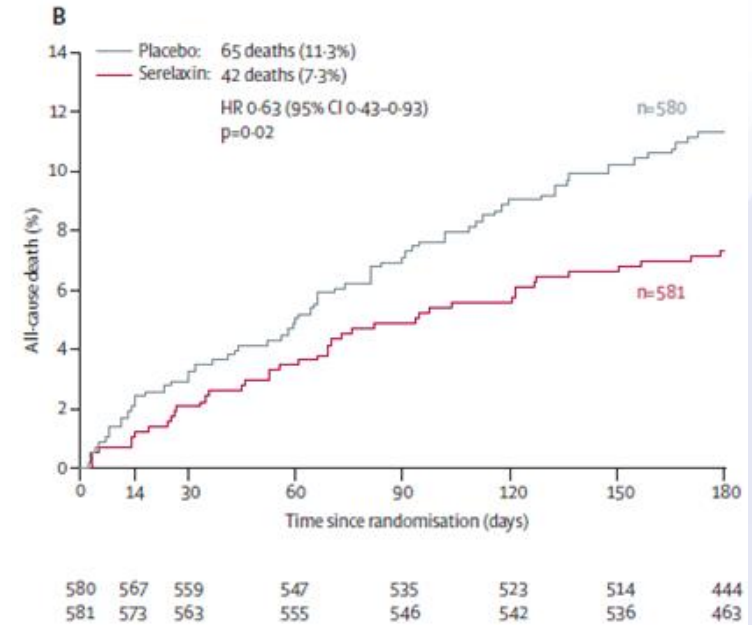
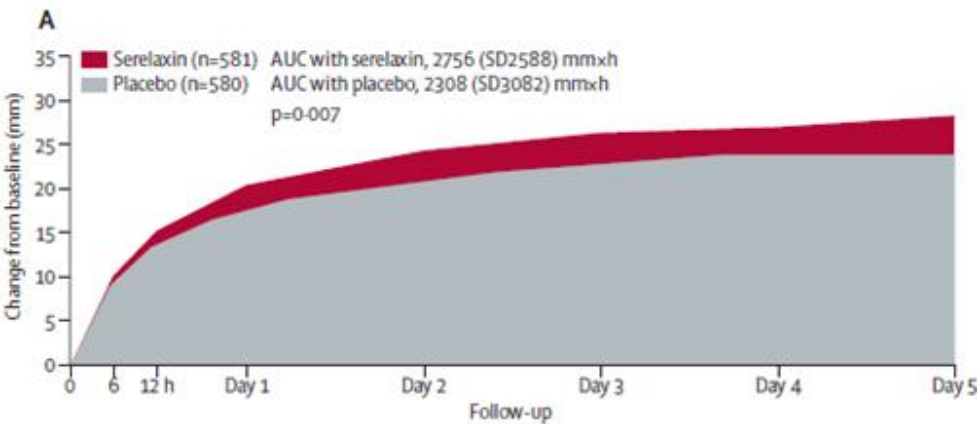


Figure 2 Ninety-day survival according to the presence of identified precipitating factors of acute heart failure (AHF). A difference in 90-day survival according to the presence of identified precipitating factors of AHF was found (overall log-rank $P < 0.001$). Pairwise comparisons with patients without identified precipitating factors showed lower survival in patients with acute coronary syndrome or infection as precipitants of AHF (adjusted log-rank $P < 0.001$ for both), and increased survival in patients with atrial fibrillation or hypertension as precipitants of AHF (adjusted log-rank $P = 0.004$ and $P < 0.001$, respectively). No difference in survival was found in patients with non-compliance as the precipitating factor of AHF.

Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial

John R Teerlink, Gad Cotter, Beth A Davison, G Michael Felker, Gerasimos Filippatos, Barry H Greenberg, Piotr Ponikowski, Elaine Unemori,

Lancet 2013; 381: 29-39



RELAX-AHF 2 – 6600 pacientů , 3/2017:
 primární EP - nesignifikantní rozdíl
 (CV úmrtí 180 dnů nebo zhoršení AHF do 5 dnů)



Kardiogenní šok

Definice

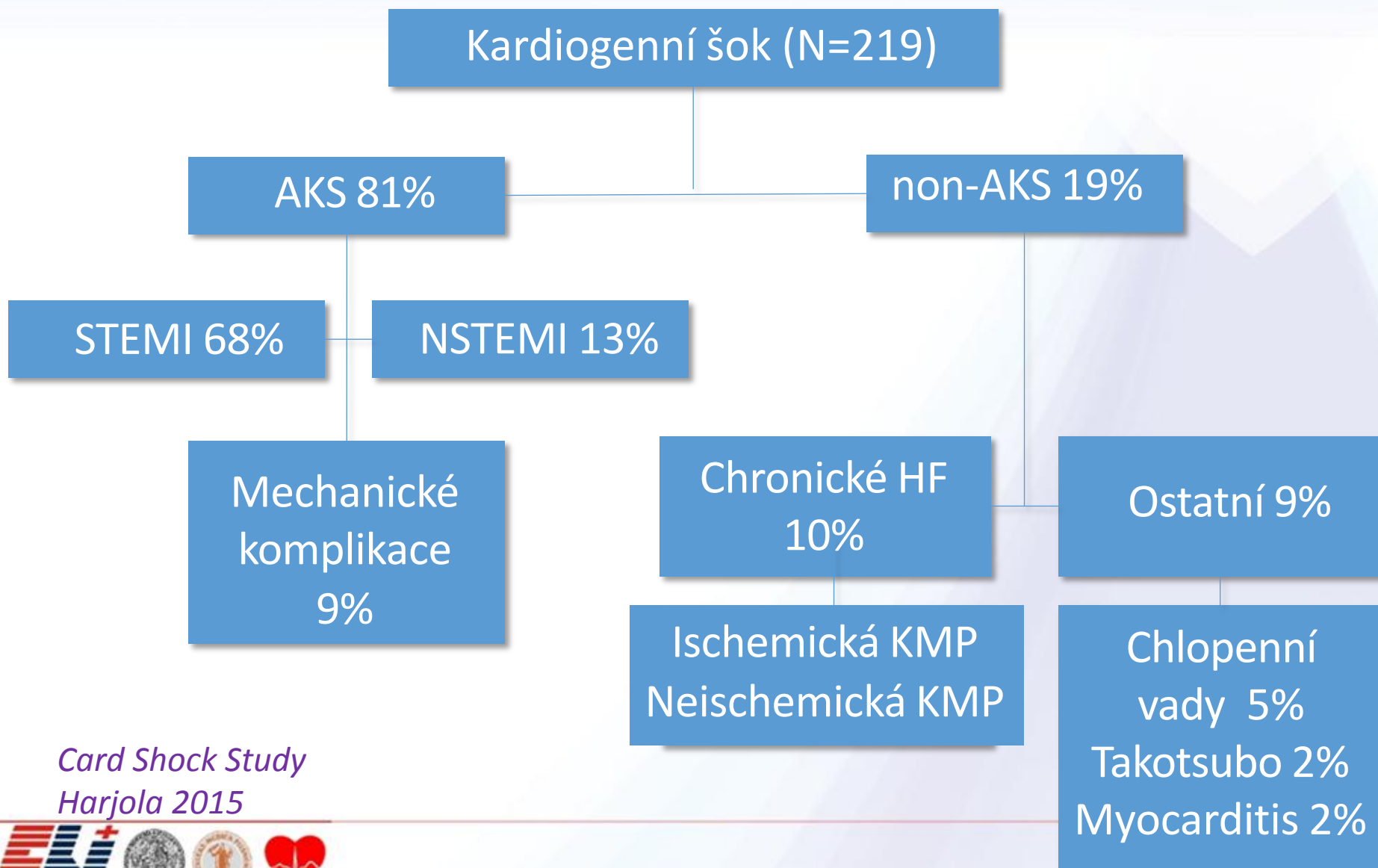
Porucha srdeční pumpy:

- Srdeční index < 2.2 L/min/m²
nebo
- sTK < 100 mmHg + LVEF $< 35\%$ (nebo vyšší v případě těžké chlopenní nebo mechanické vady)
- Vyloučena hypovolemie (CVP > 7 mmHg a PAWP > 12 mmHg)

Tkáňová hypoperfuze:

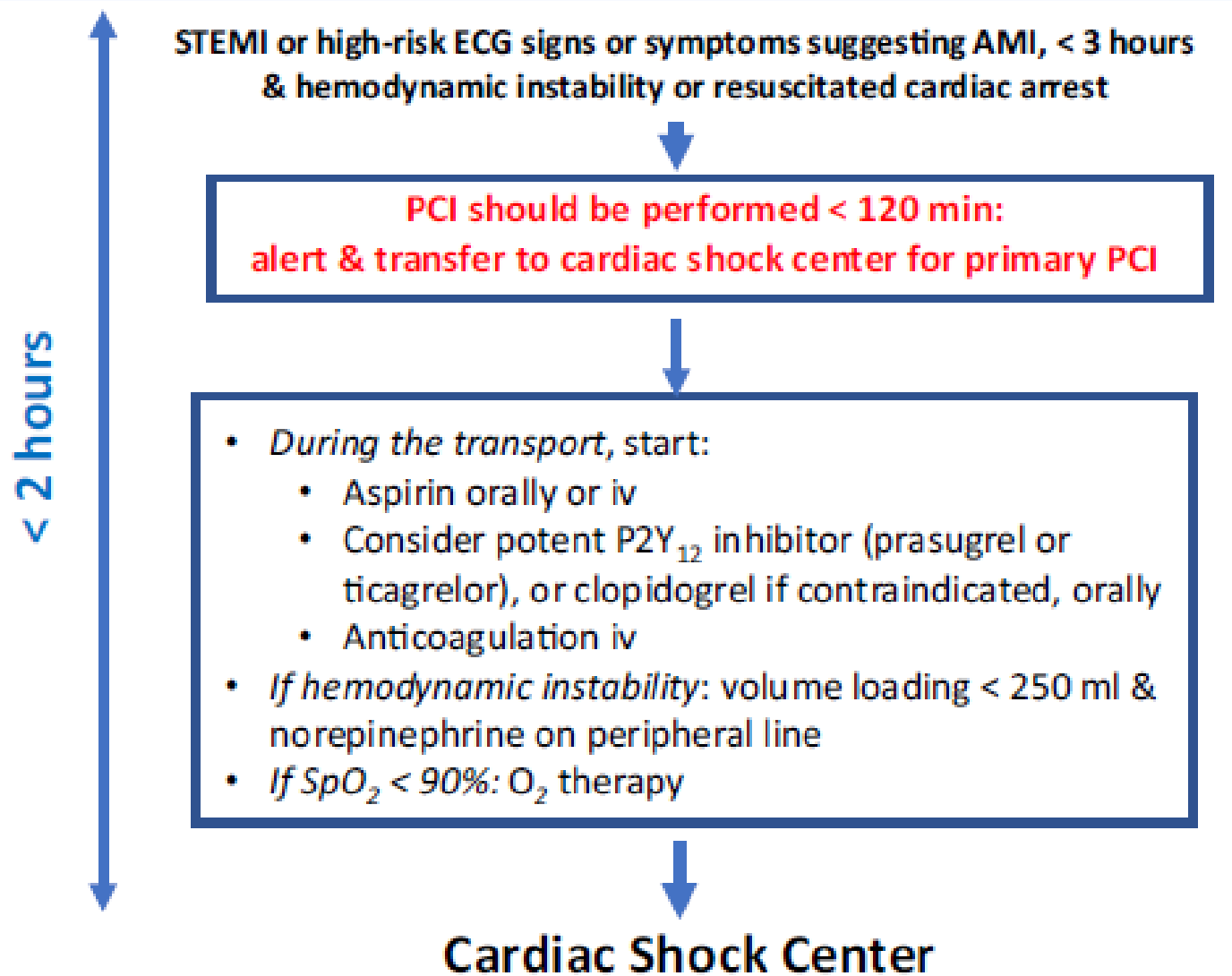
- Chladná akra, cyanóza, oligurie, encefalopatie
- Laktát, SvO₂, NIRS oxymetrie

Kardiogenní šok - etiologie



Card Shock Study
Harjola 2015

Kardiogenní šok při akutním IM

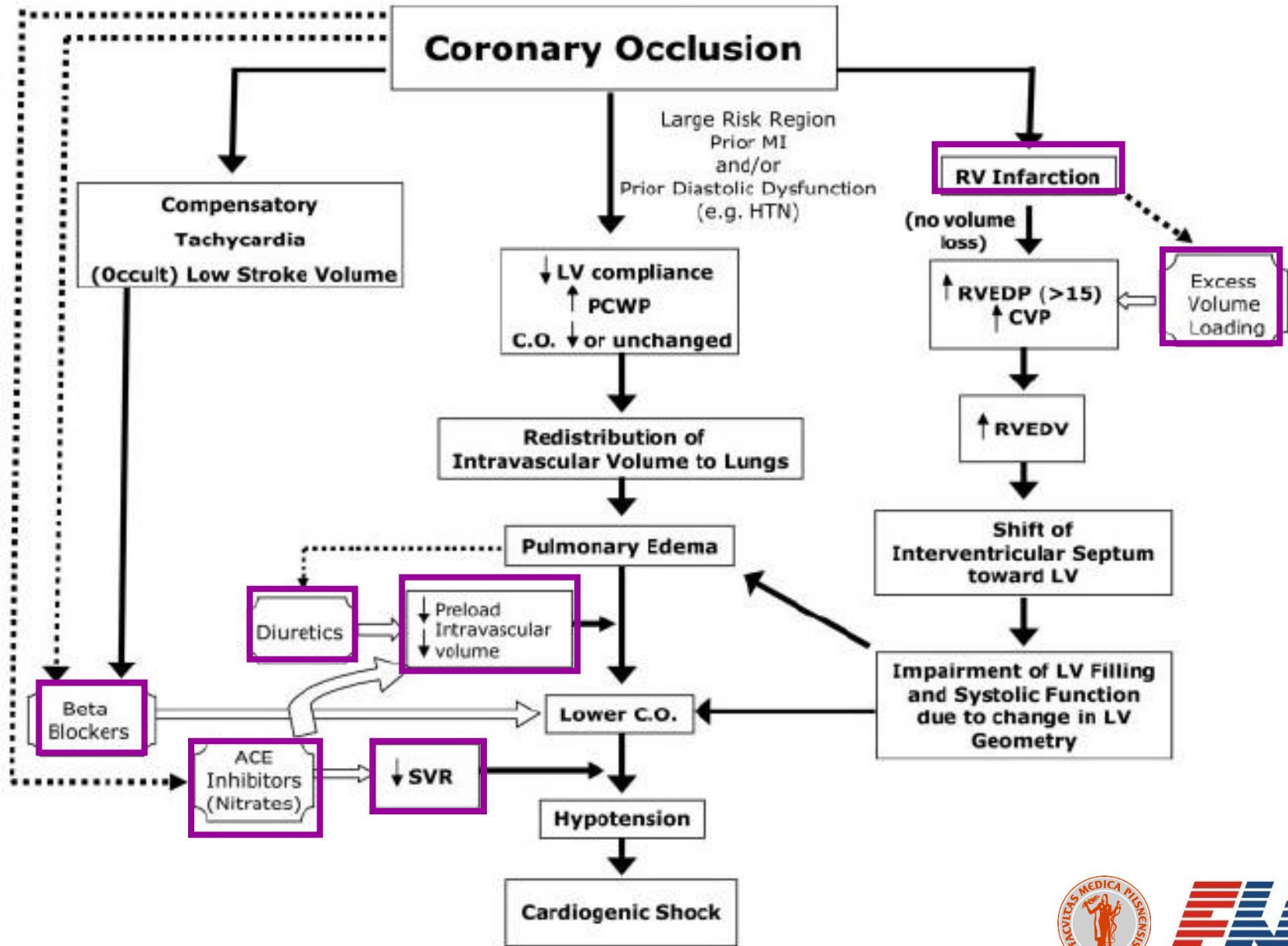


KŠ - hemodynamický profil

		Volume Status	
		Wet	Dry
Peripheral Circulation	Cold	Classic Cardiogenic Shock (↓CI; ↑SVRI; ↑PCWP)	Euvolemic Cardiogenic Shock (↓CI; ↑SVRI; ↔PCWP)
	Warm	Vasodilatory Cardiogenic Shock or Mixed Shock (↓CI; ↓/↔SVRI; ↑PCWP)	Vasodilatory Shock (Not Cardiogenic Shock) (↑CI; ↓SVRI; ↓PCWP)



Iatrogenní šok



The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion

Markku S. Nieminen ^{a,*}, Michael Buerke ^b, Alain Cohen-Solal ^c, Susana Costa ^d, István Édes ^e

International Journal of Cardiology 218 (2016) 150–157

	STK < 85 mmHg, perif. vazokonstrikce
<u>i.v. furosemid</u>	+
<u>betablokátor</u>	<u>vysadit</u>
<u>vazodilatancia (nitráty)</u>	-
<u>inotropika (dobutamin)</u>	+ <u>iniciálně</u>
<u>vazopresory (noradrenalin)</u>	+ (cíl STK > 90 mmHg s <u>inotropiky/inodilatátory</u>)
<u>inodilatátor (levosimendan)</u>	+ (s <u>vazopresory</u>)
ECMO, LVAD, (IABK)	+ (při CI < 1,8 l/min/m ² a absenci response na léky)

0,05-0,1 ug/kg/min 24 hod (ev. 0,2 ug/kg/min 1. hodinu, ne bolus !)

The Effects of Short-Term Norepinephrine Up-Titration on Hemodynamics in Cardiogenic Shock

R. ROKYTA, Jr¹, J. TESAŘOVÁ¹, V. PECHMAN¹, P. GAJDOŠ¹, A. KROUŽECKÝ¹

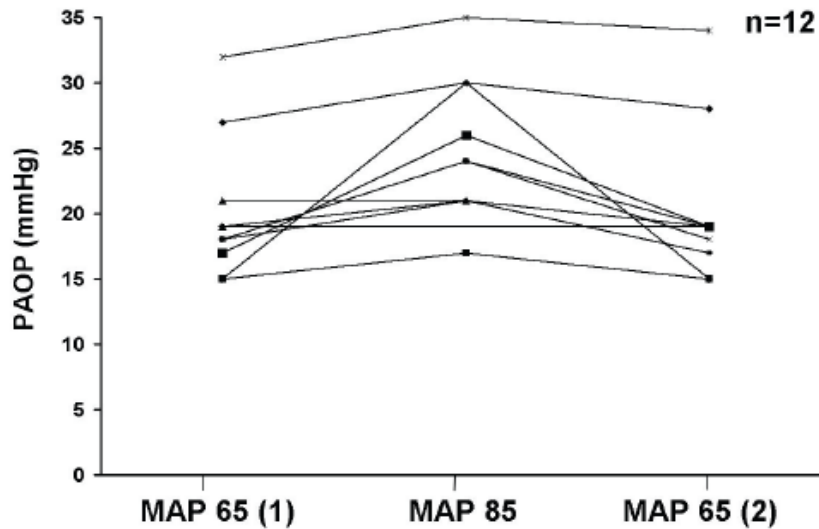


Fig. 3. Time course of pulmonary arterial occlusion pressure. PAOP – pulmonary arterial occlusion pressure, MAP – mean arterial pressure

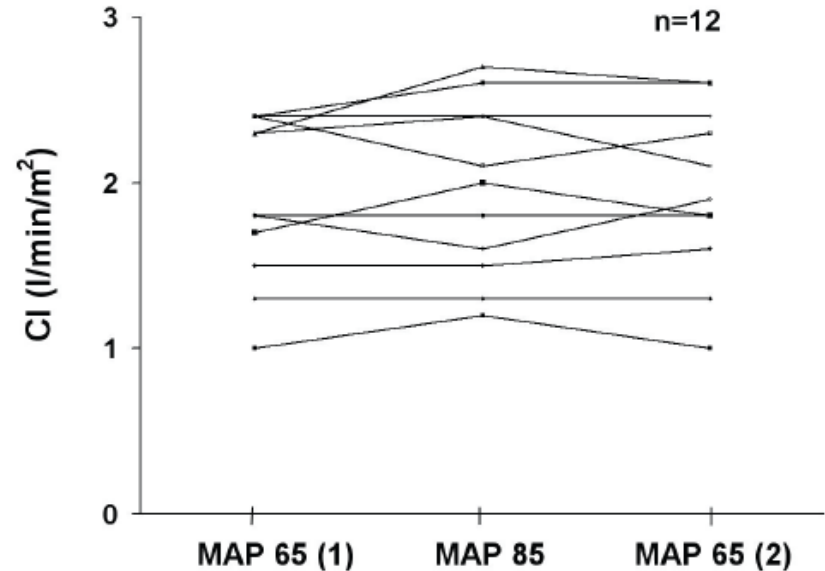


Fig. 4. Time course of cardiac index. CI – cardiac index, MAP – mean arterial pressure

- Východisko:** 1) Titrace MAP na vyšší hodnoty může zlepšit perfúzi ledvin a/nebo splachniku u kriticky nemocných
2) Noradrenalinem navozené zvýšení afterloadu může kompromitovat funkci srdce

Contemporary Management of Cardiogenic Shock

Circulation. 2017;136:e232–e268.

A Scientific Statement From the American Heart Association

Prezentace nebo příčina KŠ	Vazoaktivní léčba	Hemodynamický podklad
Wet and cold	Noradrenalin n. dopamin Inotropika	NE (při ↑ TF n. arytmiích) Dopamin (při ↓ TF, riziko arytmií) Inotropikum – přidej po stabilizaci a revaskularizaci (při IM)
Euvolemic cold and dry	Noradrenalin n. dopamin Inotropika Malé bolusy tekutin	NE (při ↑ TF n. arytmiích) Dopamin (při ↓ TF, riziko arytmií) Inotropikum – přidej po stabilizaci a revaskularizaci (při IM) LVEDP může být ↓ – malé bolusy tekutin
Aortální regurgitace	Dopamin Dočasná kardiostimulace	↑ TF zkrátí diastolu komor a ↓ LVEDP. Definitivní řešení dle příčiny, kardiochirurgie

Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction



Bruno Levy, MD, PhD,^a Raphael Clere-Jehl, MD,^b Annick Legras, MD,^c Tristan Morichau-Beauchant, MD,^d

TABLE 2 Serious Adverse Events and Outcomes

	Epinephrine (n = 27)	Norepinephrine (n = 30)	p Value*	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	p Value†
Refractory shock	10 (37)	2 (7)	0.008	8.24 (1.61-42.18)	0.011
Arrhythmia	11 (41)	10 (33)	0.59	1.37 (0.47-4.05)	0.56
ECLS	3 (11)	1 (3)	0.34	3.62 (0.35-37.14)	0.28
Death	14 (52)	11 (37)	0.29	1.86 (0.65-5.36)	0.25
Death within 7 days	8 (30)	3 (10)	0.093	3.79 (0.89-16.17)	0.072
Death within 28 days	13 (48)	8 (27)	0.11	2.55 (0.84-7.72)	0.097

Values are n (%) unless otherwise indicated. Odds ratios were expressed by using the norepinephrine group as reference. *p value from the Fisher exact test. †p value from the Wald test.

ECLS = extracorporeal life support.

