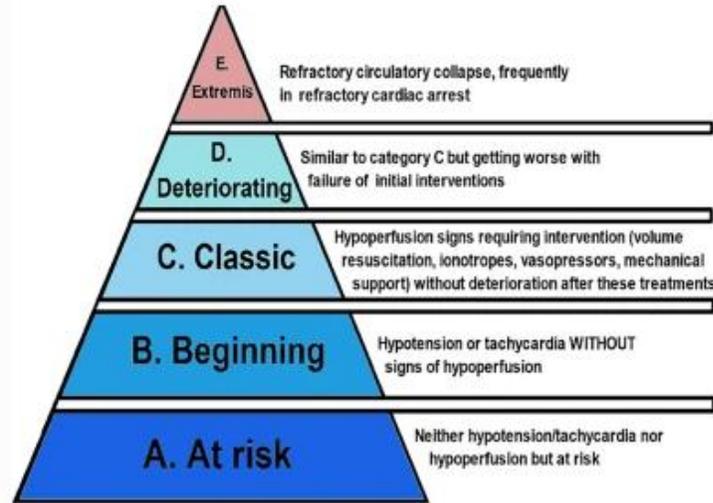


Kardiogenní šok farmakologická podpora

Milan Hromádka, Kardiologická klinika, KKC FN Plzeň



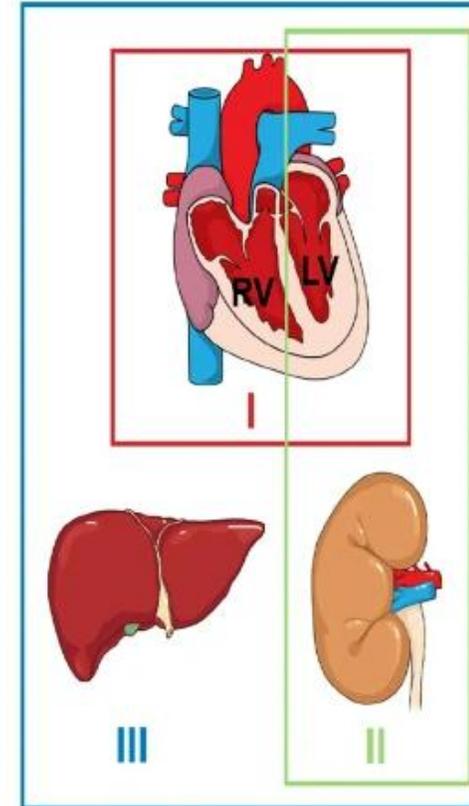
A. SCAI Classification



C. Hemodynamic Classification

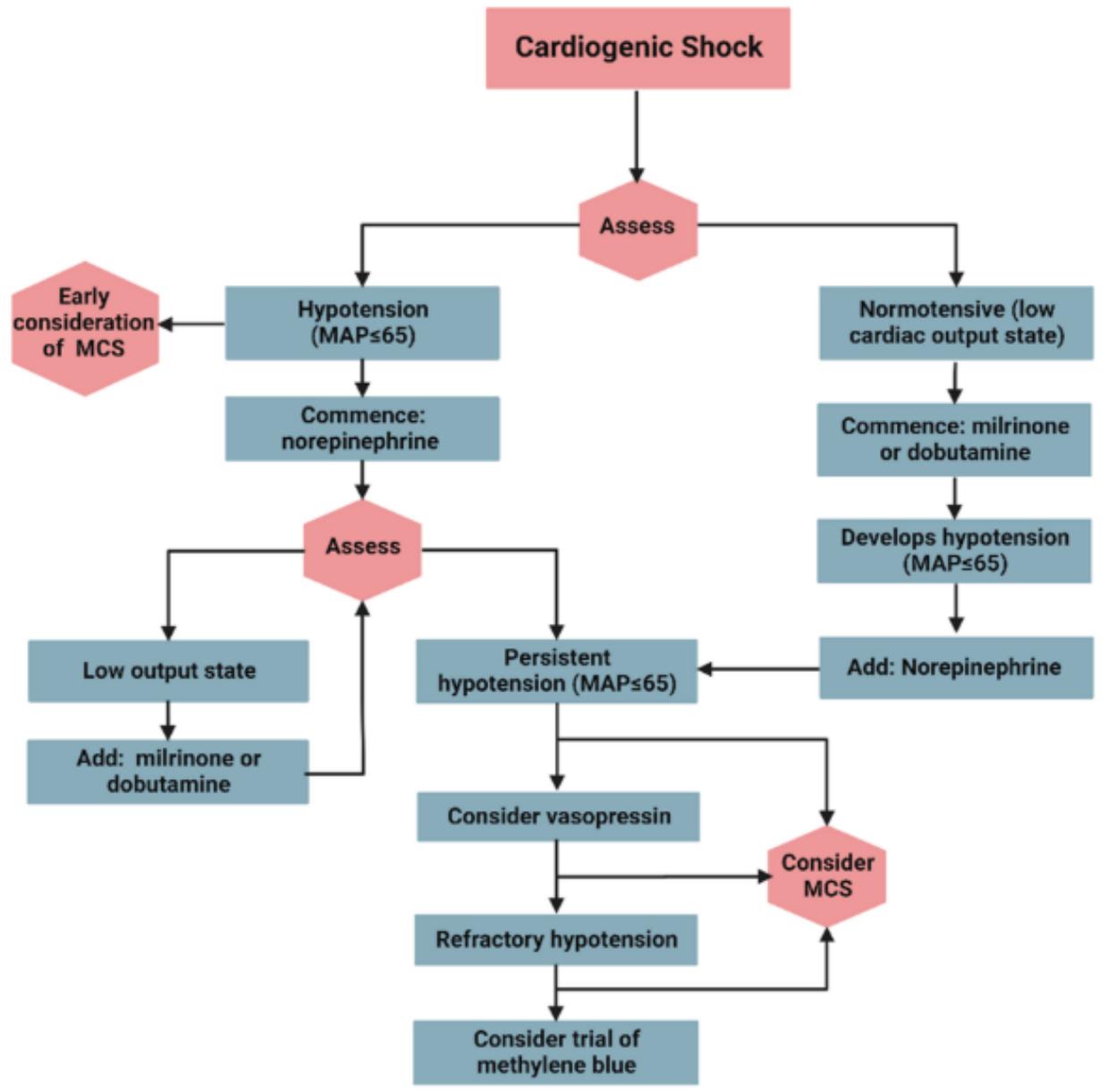
| | | Volume Status | |
|------------------------|------|--|--|
| | | Wet | Dry |
| Peripheral Circulation | Cold | \downarrow CI \uparrow SVRI \uparrow PCWP Classical Cardiogenic shock | \downarrow CI \uparrow SVRI \leftrightarrow PCWP Euvolemic Cardiogenic shock |
| | Warm | \downarrow CI $\downarrow/\leftrightarrow$ SVRI \uparrow PCWP Vasodilatory Cardiogenic shock or Mixed shock | \uparrow CI \downarrow SVRI \downarrow PCWP Vasodilatory shock Not cardiogenic shock |

B. Phenotypic Classification

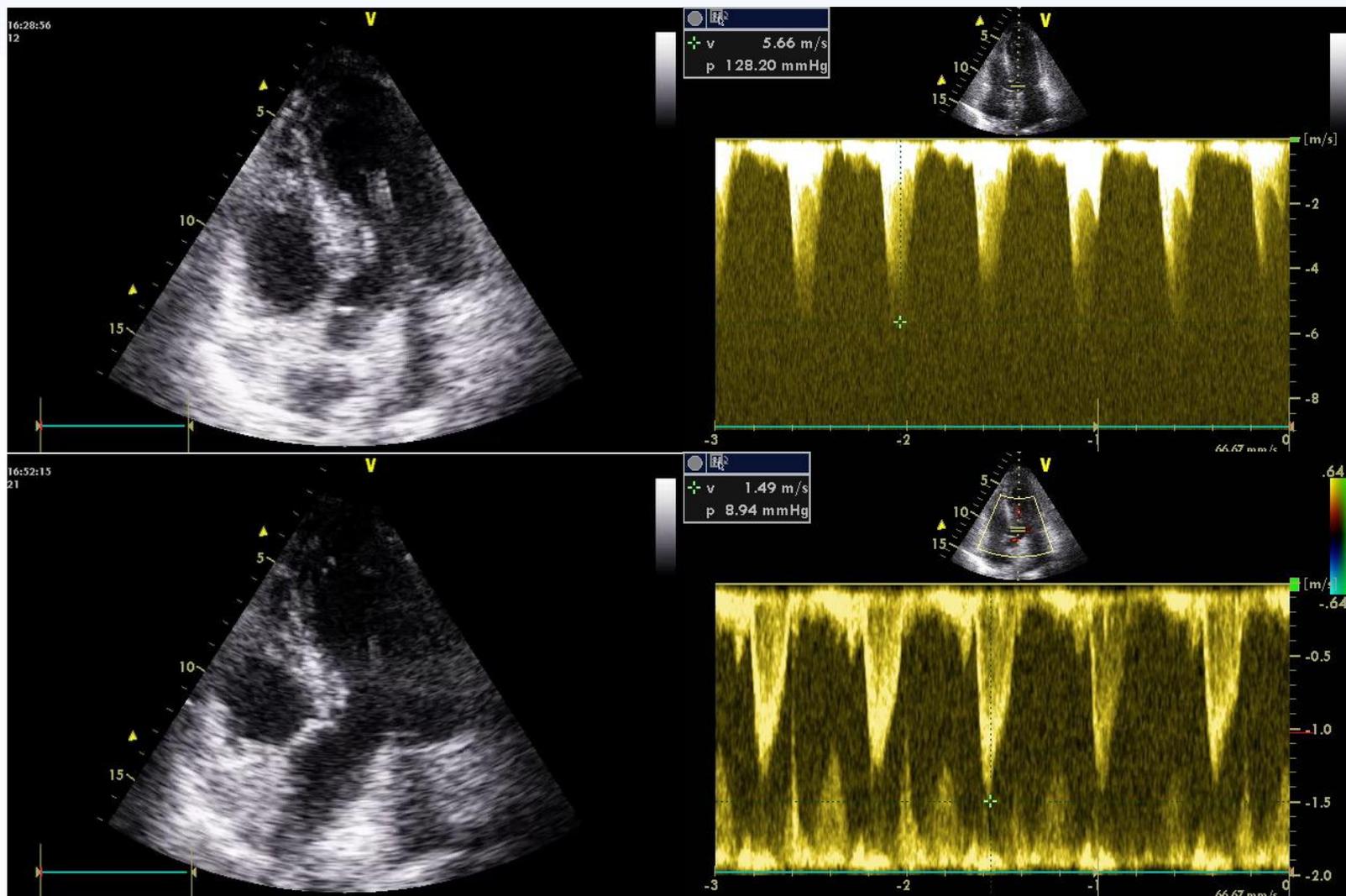


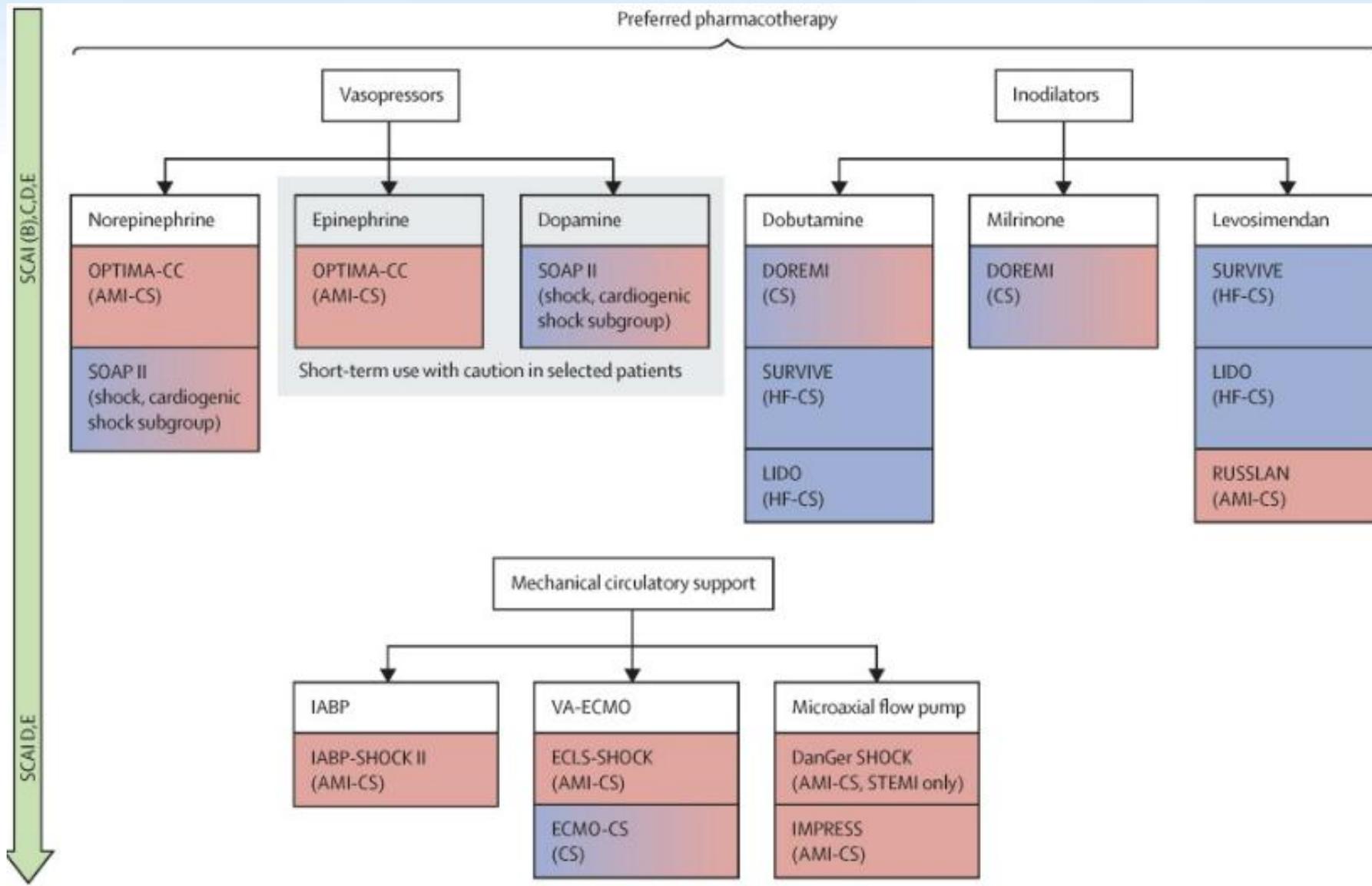
Classifications of cardiogenic shock. **A** SCAI classification. **B** Phenotypic classification: Three different phenotypes are proposed (I-Not congested, II-cardiorenal, and III-cardiometabolic). **C** Hemodynamic classification: CI, cardiac index; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; and SVRI, systemic vascular resistance index





Volumoterapie a ladiolol







ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 3599–3726
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Doporučení

vazopresory, preferenčně noradrenalin, u nemocných v KŠ ke zvýšení TK a zlepšení orgánové perfúze

Třída

IIb

Úroveň

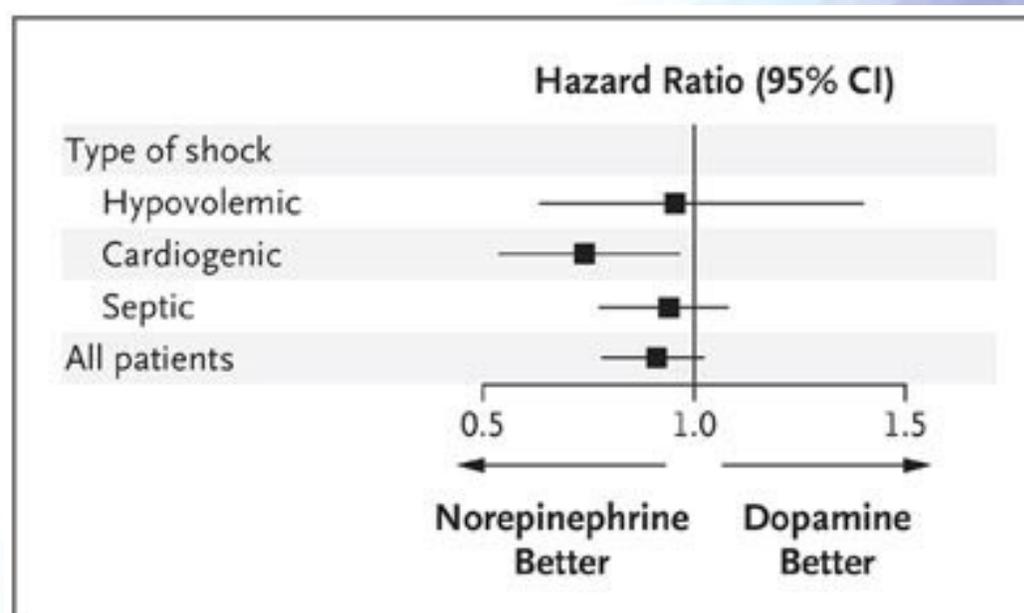
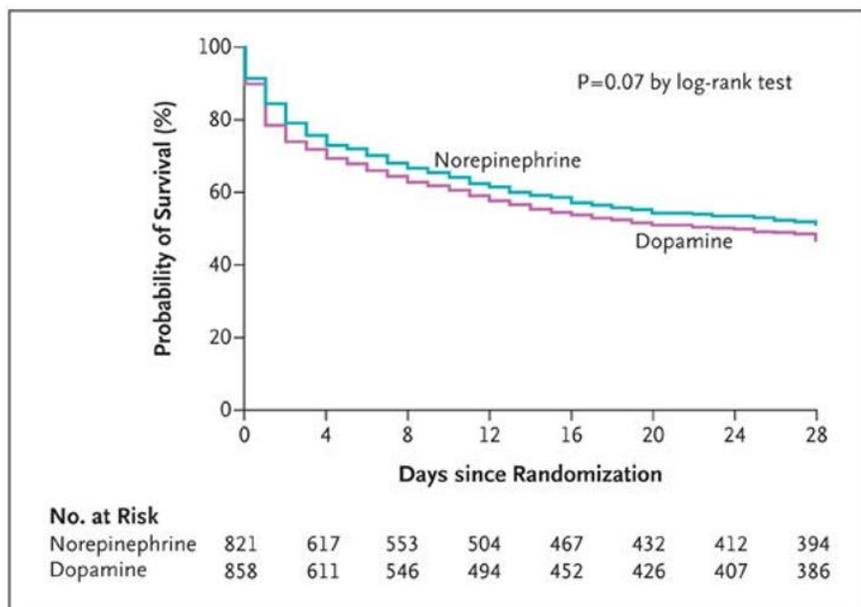
B



Noradrenalin vs Dopamin

n= 1679

mortalita 28.den (52,5 % ve skupině s dopaminem a 48,5 % ve skupině s norepinefrinem; P = 0,10
 při léčbě dopaminem více arytmiických příhod (207 příhod [24,1 %] vs. 102 příhod [12,4 %], P<0,001)
 u nemocných s KŠ (n=280) dopamin vs norepinefrin vyšší mortalita po 28 dnech



Nevýhody katecholaminů

- Zvýšení koncentrace vápníkových iontů v cytosolu

myokard:

- * zvýšení spotřeby kyslíku v myokardu
- * zhoršení acidózy
- * arytmie
- * nekróza či apoptóza buněk

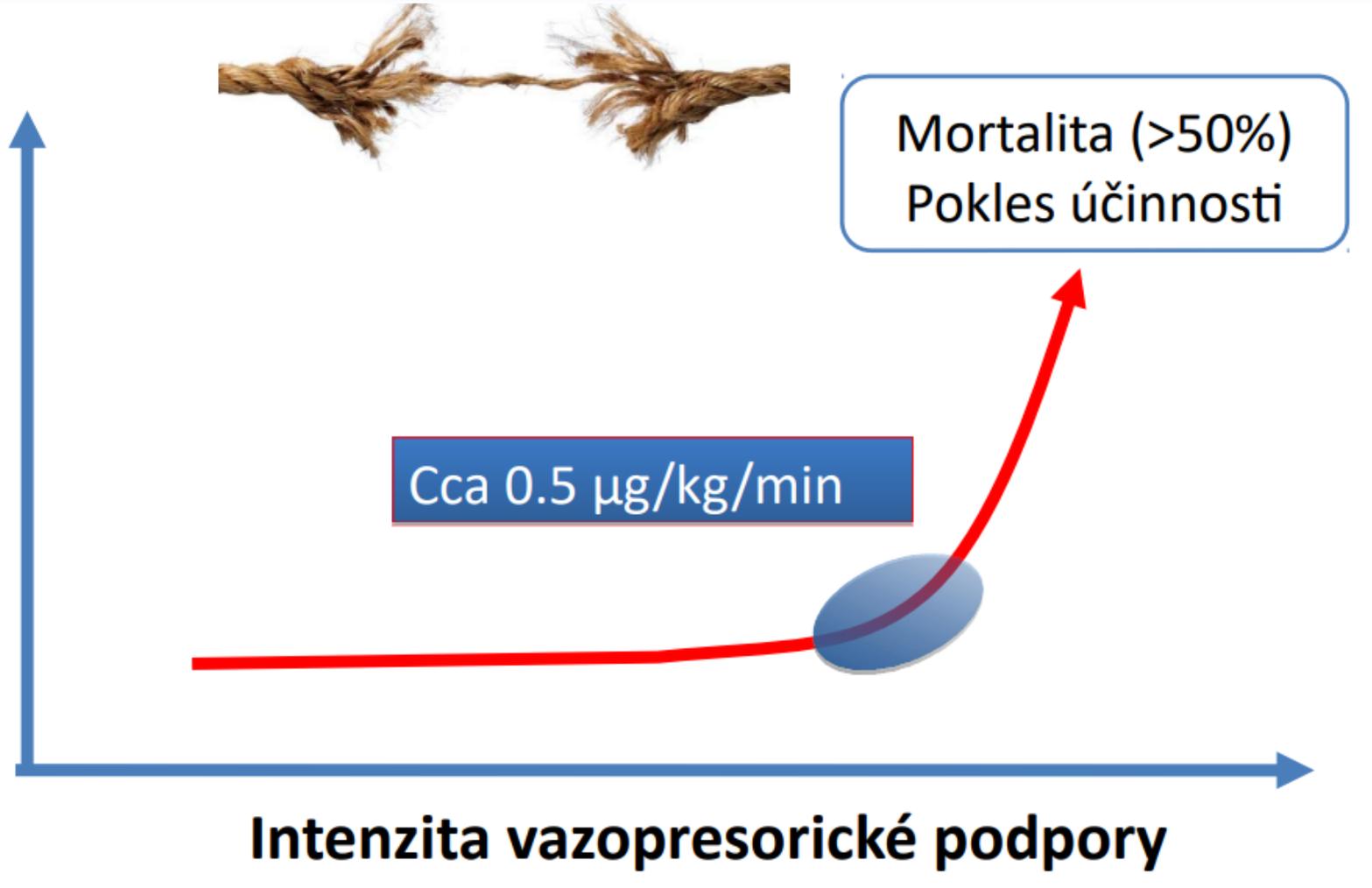
cévy:

- * poruchy regionální perfúze až deficit

- Zvýšení systémové zánětlivé odpovědi (II-6)



Existuje bod zlomu ?



VASOPRESSIN ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH CARIOGENIC SHOCK

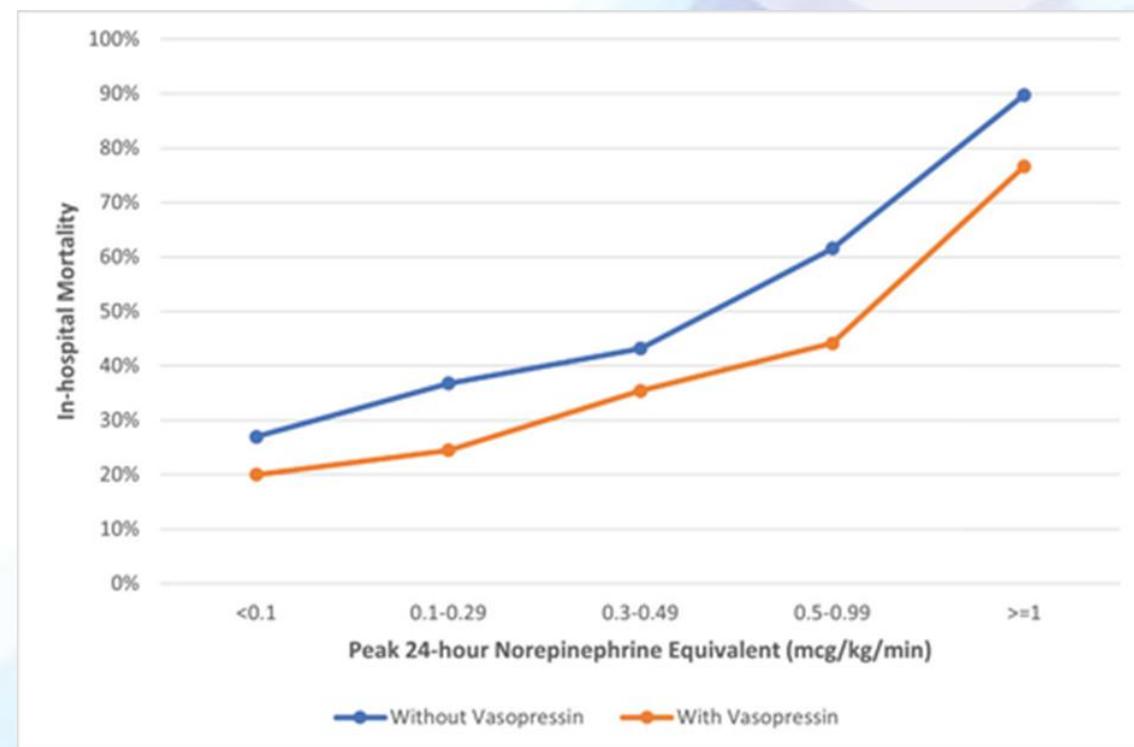
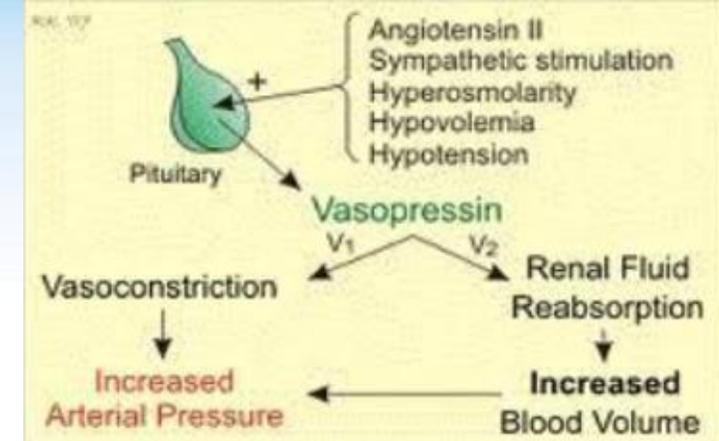
Spotlight On Special Topics

Dhruv Sarma, Mitchell Padkins, Kianoush Kashani, Benjamin M. Hibbert, and Jacob Colin Jentzer

JACC. 2024 Apr, 83 (13_Supplement) 2374

n=721 (medián věku 69, 36 % ženy, 61 % s IM)
NEE \geq 0,3 mcg/kg/min
n=207 (29 %) vazopresin během prvních 24 hodin

podání vazopresinu spojeno s nižší hospitalizační mortalitou
(OR 0,59, 95% CI 0,37-0,94, p=0,03)



2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

| Doporučení | Třída | Úroveň |
|--|-------|--------|
| nemocní s STK < 90 mmHg a nálezem hypoperfúze bez reakce na standardní léčbu včetně bolusu tekutin ke zlepšení periferní perfúze a udržení orgánových funkcí | IIb | C |
| rutinní podávání inotropik není doporučeno s výjimkou symptomatické hypotenze a nálezu hypoperfúze | III | C |

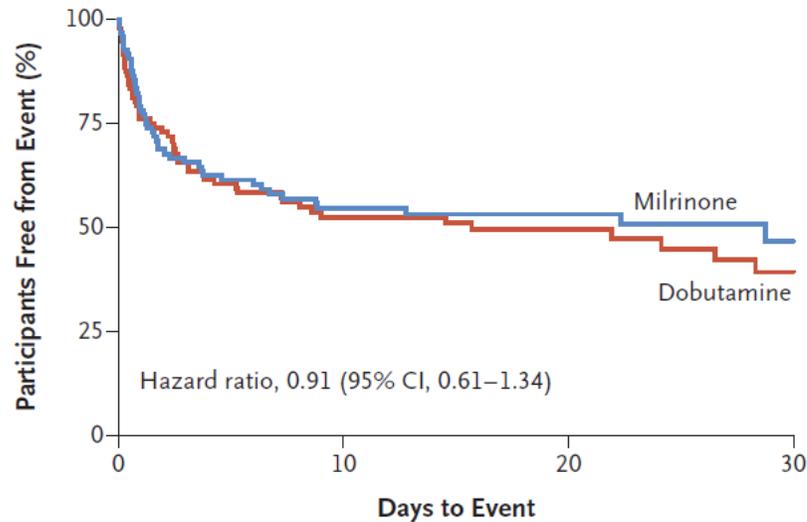


Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock

DOREMI trial n=192, 94% SCAI C-E

primární kompozitní endpoint: hospitalizační úmrtí z jakékoliv příčiny, srdeční zástava, srdeční transplantace nebo mechanická podpora, nefatální IM, TIA či CMP, zahájení HD

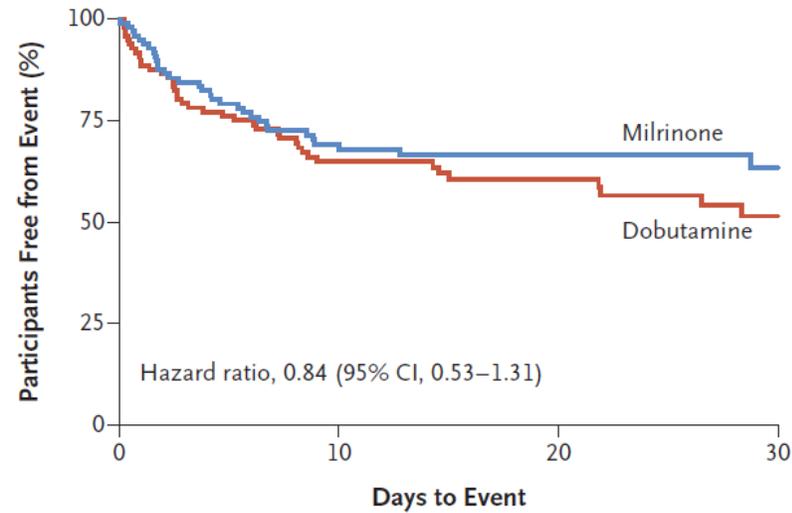
Primary Composite Outcome



No. at Risk

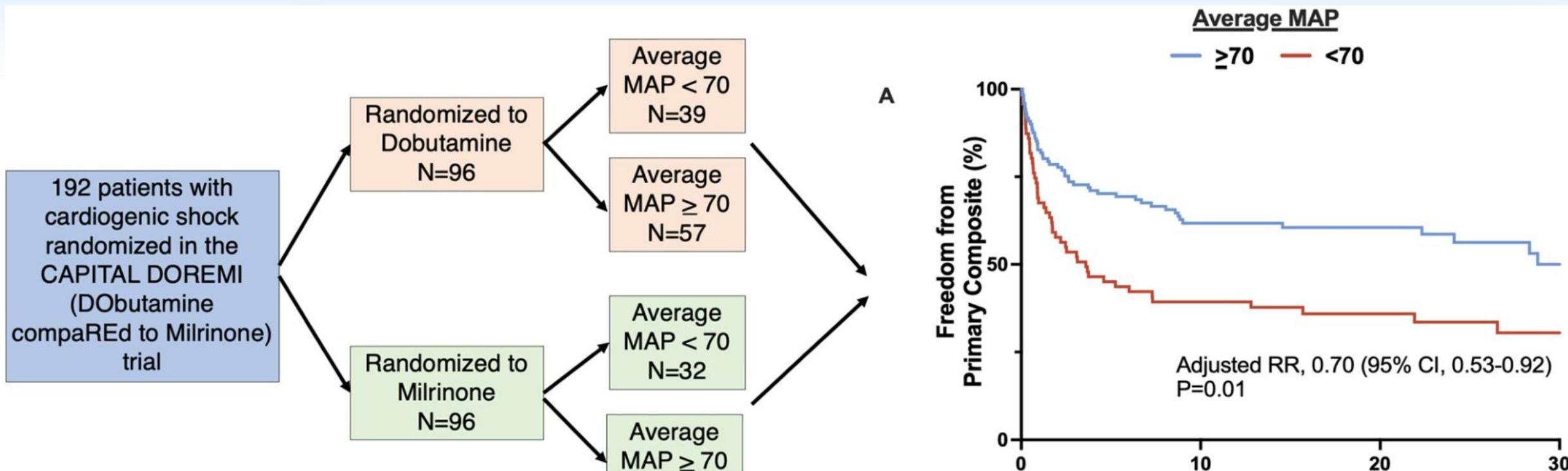
| | 0 | 10 | 20 | 30 |
|------------|----|----|----|----|
| Milrinone | 96 | 42 | 26 | 7 |
| Dobutamine | 96 | 43 | 25 | 13 |

In-Hospital Death from Any Cause



No. at Risk

| | 0 | 10 | 20 | 30 |
|------------|----|----|----|----|
| Milrinone | 96 | 55 | 34 | 15 |
| Dobutamine | 96 | 55 | 33 | 19 |



CAPITAL DOREMI 2

(NCT05267886)

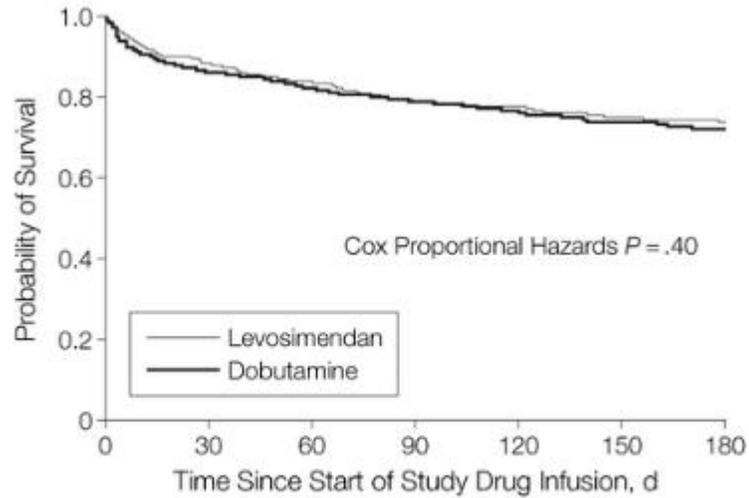
KŠ SCAI C nebo D

milrinon či dobutamin vs placebo

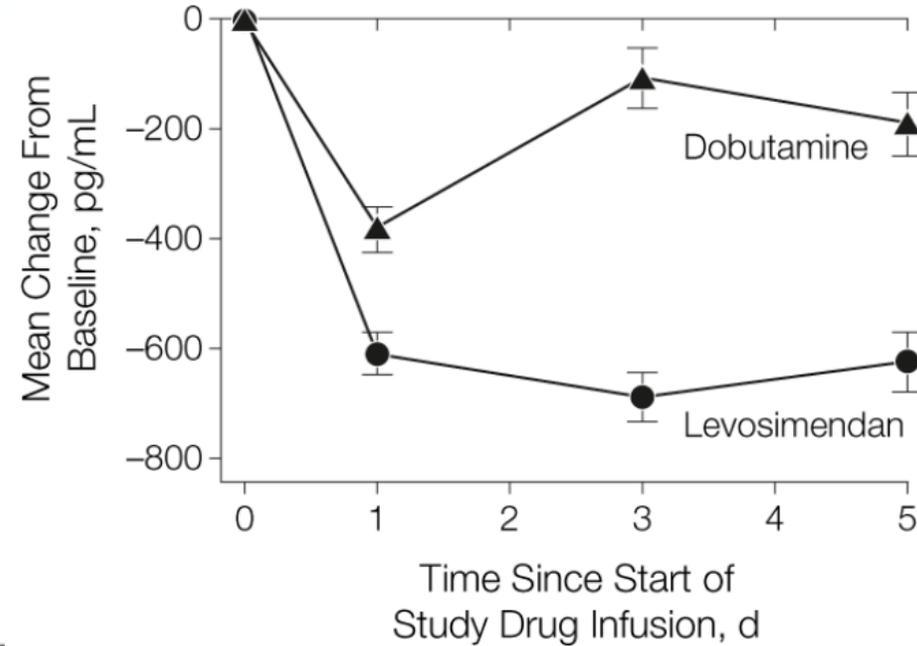


SURVIVE studie

n=1237 akutní dekompenzace srdečního selhání
 randomizovaná, dvojitě zaslepená studie – podání levosimendan x dobutamin



| No. at Risk | | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Levosimendan | 664 | 608 | 586 | 525 | 462 |
| Dobutamine | 663 | 596 | 568 | 519 | 454 |



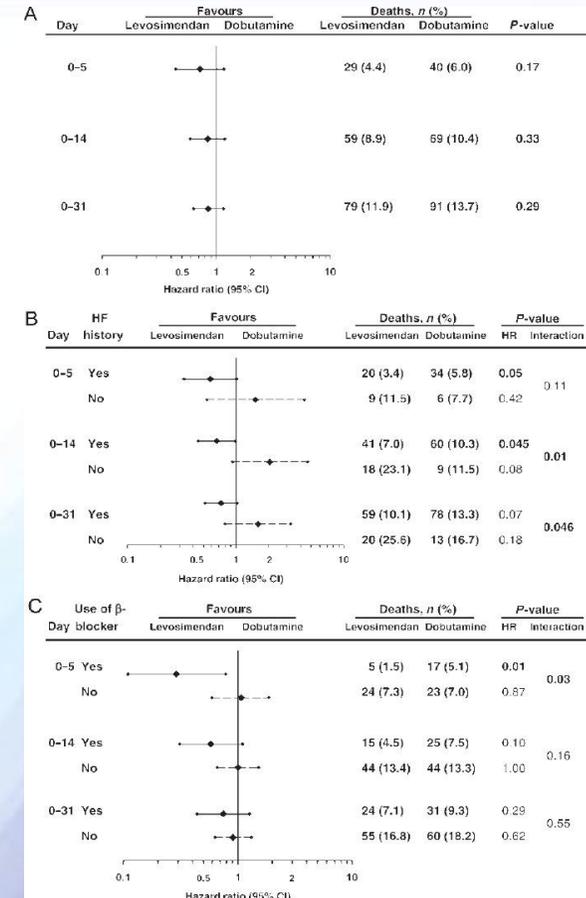
| | No. (%) of Patients | | P Value† |
|----------------------------|------------------------|----------------------|----------|
| | Levosimendan (n = 660) | Dobutamine (n = 660) | |
| Any adverse event | 518 (78.5) | 502 (76.1) | .32 |
| Any serious adverse event‡ | 195 (29.5) | 217 (32.9) | .21 |
| Hypotension | 102 (15.5) | 92 (13.9) | .48 |
| Cardiac failure§ | 81 (12.3) | 112 (17.0) | .02 |
| Hypokalemia | 62 (9.4) | 39 (5.9) | .02 |
| Atrial fibrillation | 60 (9.1) | 40 (6.1) | .05 |
| Headache | 55 (8.3) | 31 (4.7) | .01 |



Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β -blockers in SURVIVE†

| Variable | β -blocker users (<i>n</i> = 669) | | β -blocker non-users (<i>n</i> = 658) | |
|----------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|
| | Levosimendan (<i>n</i> = 336) | Dobutamine (<i>n</i> = 333) | Levosimendan (<i>n</i> = 328) | Dobutamine (<i>n</i> = 330) |

u pacientů, kteří užívali β -blokátory (*n* = 669), byla mortalita 5. den významně nižší u levosimendanu než u dobutaminu (1,5 vs. 5,1 % úmrtí; HR 0,29; CI 0,11–0,78, *P* = 0,01)



LevoHeartSchock trial (NTC04020263..vliv levosimendanu vs placebo na 30 denní mortalitu, VA-ECMO, HD



Inotropes, vasopressors, and mechanical circulatory support for treatment of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis

Analýza 7 studií s inotropní podporou (1145 pacientů) levosimendan pravděpodobně snižuje mortalitu ve srovnání s placebem (odds ratio [OR], 0,53; 95% interval spolehlivosti [CI], 0,33 až 0,87; střední jistota), ale primárně u šoku **SCAI A nebo B**

Milrinon (OR, 0,52; 95% CI, 0,19 až 1,39; nízká jistota) a dobutamin (OR, 0,67, 95% CI, 0,30 až 1,49; nízká jistota) nemusí mít žádný vliv na mortalitu ve srovnání s placebem.



Effect of Tilarginine Acetate in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock

The TRIUMPH Randomized Controlled Trial

The TRIUMPH Investigators*

» Author Affiliations | Article Information

JAMA. 2007;297(15):1657-1666. doi:10.1001/jama.297.15.joc70035

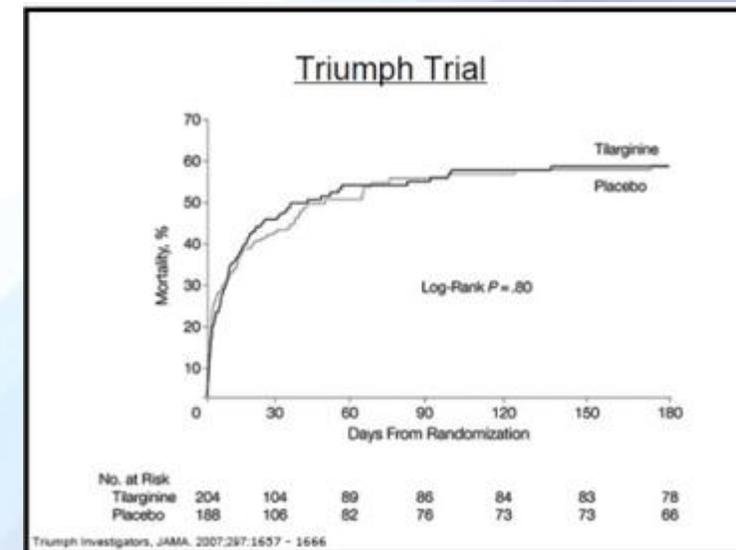
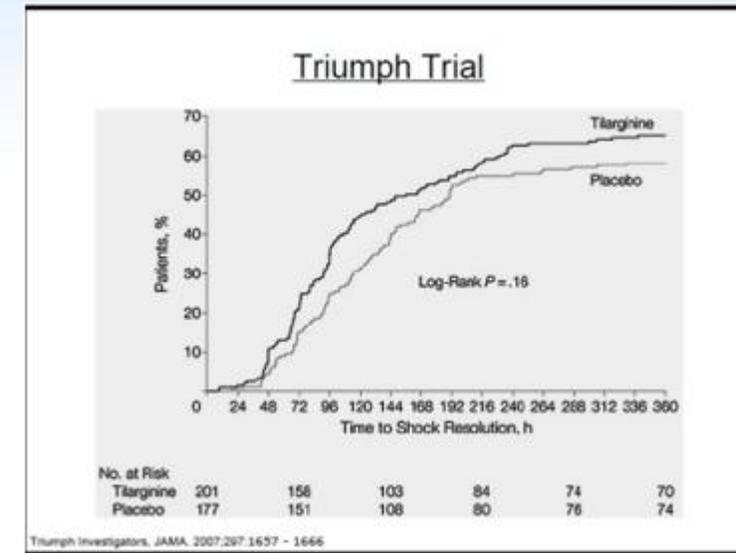
tilarginin acetát – antagonist NO

n=398 pacientů

1.0 mg/kg i.v. bolus a poté 1.0 mg/kg /hod po dobu 5 hod vs placebo

zvýšení MAP, zvýšení diurézy

neprokázán efekt na mortalitu



Single-dose of adrecizumab versus placebo in acute cardiogenic shock (ACCOST-HH): an investigator-initiated, randomised, double-blinded, placebo-controlled, multicentre trial

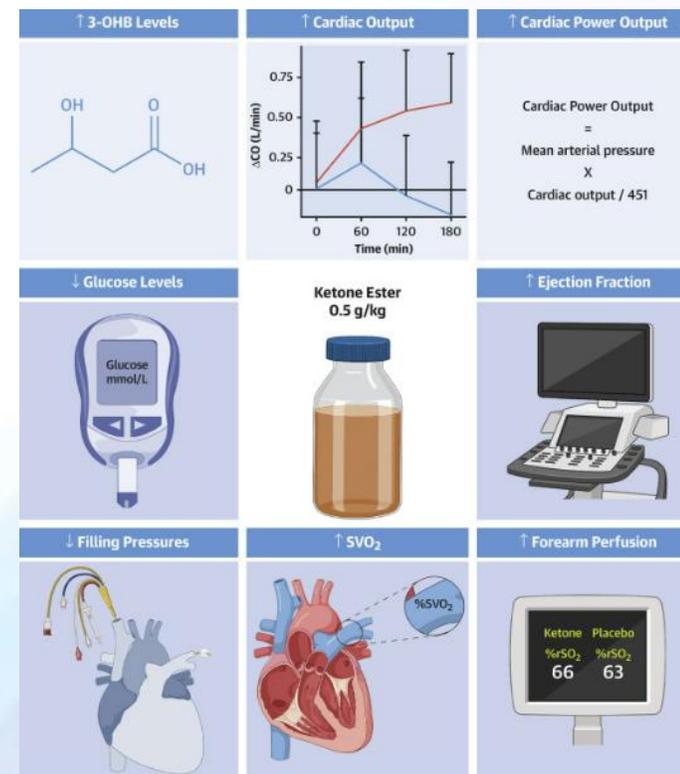
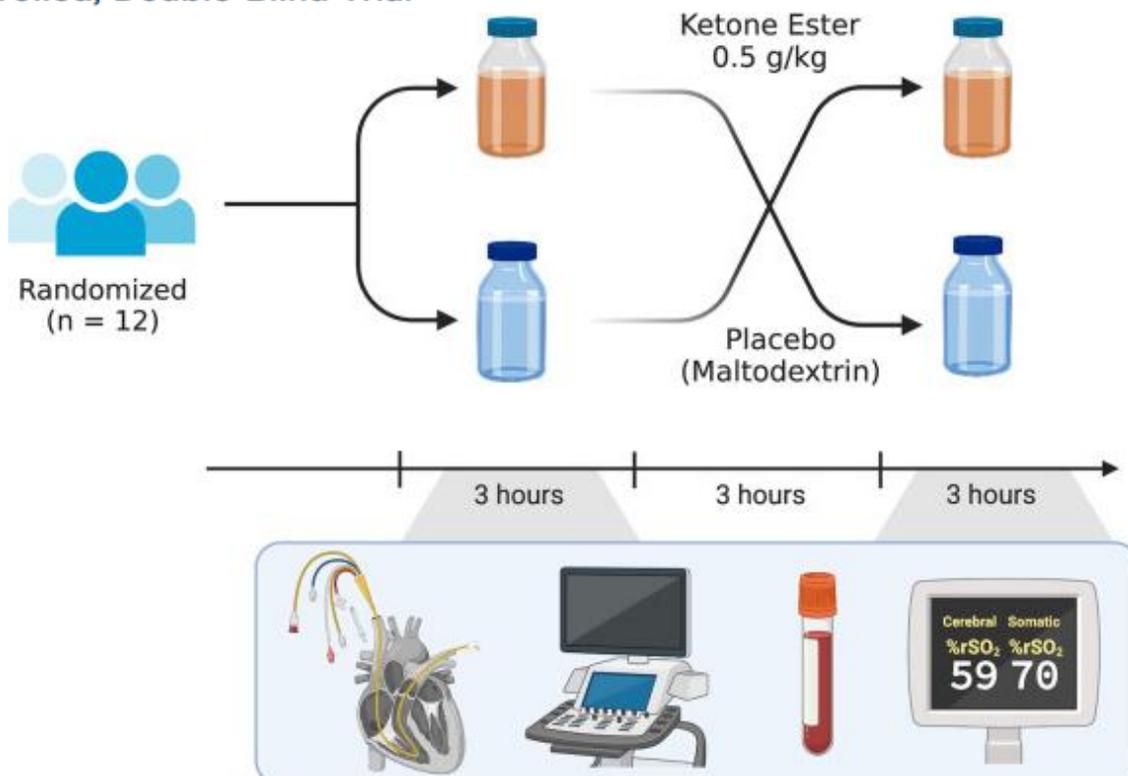
[Mahir Karakas, MD](#) ^{a,b,c}  · [Prof Ibrahim Akin, MD](#)^{d,f} · [Christoph Burdelski, MD](#)^a · [Prof Peter Clemmensen, MD](#)^{b,g} · [Hanno Grahn, MD](#)^b · [Dominik Jarczak, MD](#)^a · et al. [Show more](#)

- adrenomedulin se uvolňuje při KŠ
- podání adrecizumabu, humanizovaná, monoklonální, neneutralizující protilátka adrenomedulinu zvyšující jeho koncentraci
- 150 nemocných, 77 (51%) adrecizumab a 73 (49%) placebo
- mortalita 30.den (hazard ratio 0·99 [95% CI 0·60–1·65]; p=0·98) a 90.den (1·10 [0·68–1·77]; p=0·71).
- adrecizumab byl dobře tolerován, **neredukoval potřebu orgánové podpory a nezvýšil přežití 30. a 90. den**



Beneficial Effects of Ketone Ester in Patients With Cardiogenic Shock

A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial

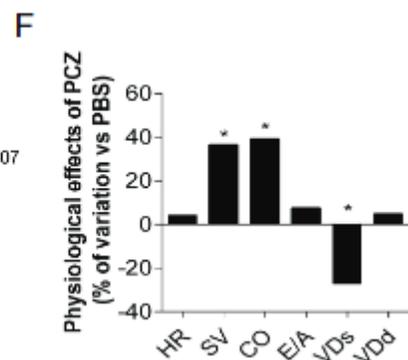
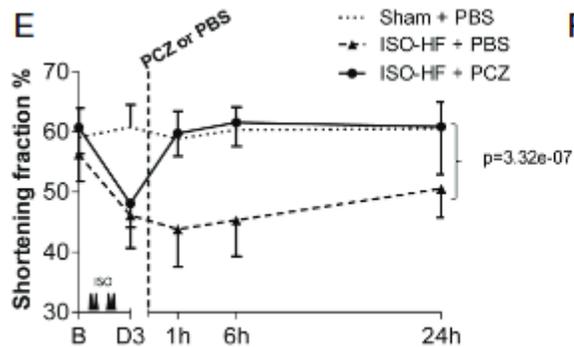


KE zvýšil srdeční výdej (0,07 W [95% CI: 0,01-0,14]; P = 0,037), smíšenou venózní saturaci (3 procentní body [95% CI: 1-5 procentních bodů]; P = 0,010) a perfúzi předloktí (3 procentní body [95% CI: 0,6 procentní body]; P₂ = 0.06
 Plnicí tlak PK (P = 0,048) a LK (P = 0,017) komory byl snížen

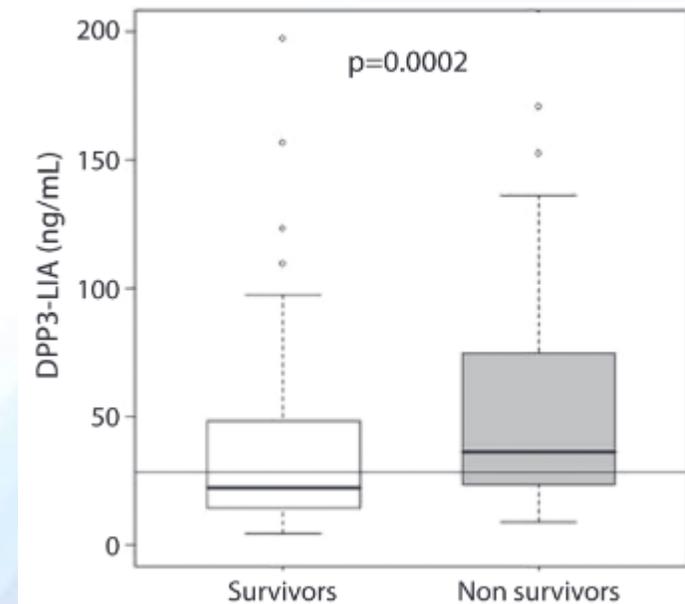


Circulating dipeptidyl peptidase 3 is a myocardial depressant factor: dipeptidyl peptidase 3 inhibition rapidly and sustainably improves haemodynamics

| Characteristics | All (n = 174) | DPP3, below median (n = 88) | DPP3, above median (n = 86) | P-value |
|---------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Surgery | | | | |
| CABG | 6 (3.5) | 3 (3.4) | 3 (3.6) | 0.7100 |
| Valvular surgery | 7 (4.1) | 4 (4.6) | 3 (3.6) | 0.9622 |
| Other major surgery | 14 (8.2) | 7 (8.1) | 7 (8.3) | 0.8157 |
| 90-day mortality | 72 (41.4) | 23 (26.1) | 49 (57) | 0.0001 |



Dipeptidylpeptidáza 3 (DPP3) se podílí na regulaci krevního tlaku, zánětu, inaktivuje bioaktivních peptidů prostřednictvím štěpení, zejména angiotensinu II, enkefalinů a endorfinů



Inhibice DPP3 procizumabem, specifickou protilátkou namířenou proti cDPP3, rychle normalizovala srdeční funkci a hemodynamiku ledvin na myším modelu akutního srdečního selhání s výrazným snížením oxidačního stresu a zánětlivých signálů



Safety and efficacy of istaroxime in patients with acute heart failure-related pre-cardiogenic shock – a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study (SEISMIC)

Istaroxim je derivát androstendionu

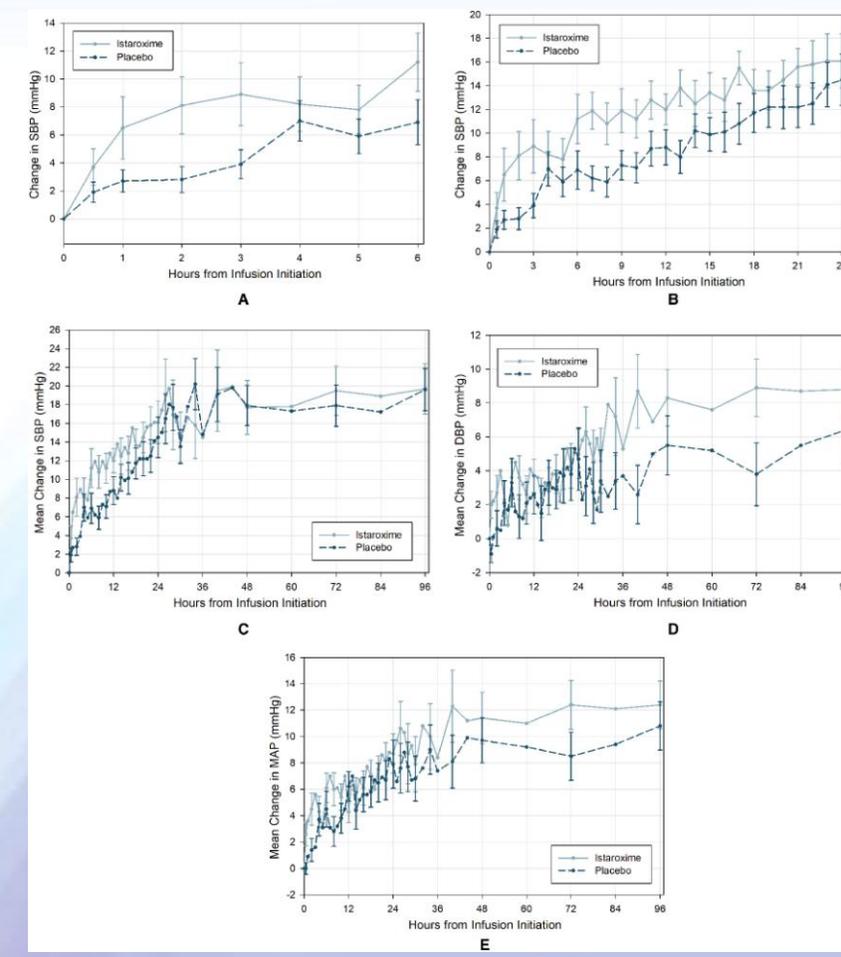
- (1) inhibuje aktivitu Na⁺/K⁺-ATPázy, čímž dochází ke zvýšení iCa kontraktility
- (2) aktivuje isoformy 2a ATPázy vápníku v sarkoplazmatickém retikulu zpětným vychytáváním Ca sarkoplazmatickým retikulem, čímž se zlepšuje relaxace (lusitropie) a kontraktilita a také se potenciálně snižuje riziko arytmií.

Bylo prokázáno, že istaroxim zlepšuje PCWP a diastolickou srdeční funkci a vyvolává na dávce závislý nárůst STK bez aktivace adrenergního systému

studie 2a
60 pacientů SCAI stage B

Výsledky:

Δ STK za 6 hodin istaroxime 53,1 (SE 6,88) mmHg × placebo 30,9 (SE 6,76) mmHg
Istaroxime x placebo CI (+0,21 L/min/m²; p = 0,016), plocha LS (-1,8 cm²; p = 0,008) a end-systolický objemu LK (-12,0 ml; p = 0.034).



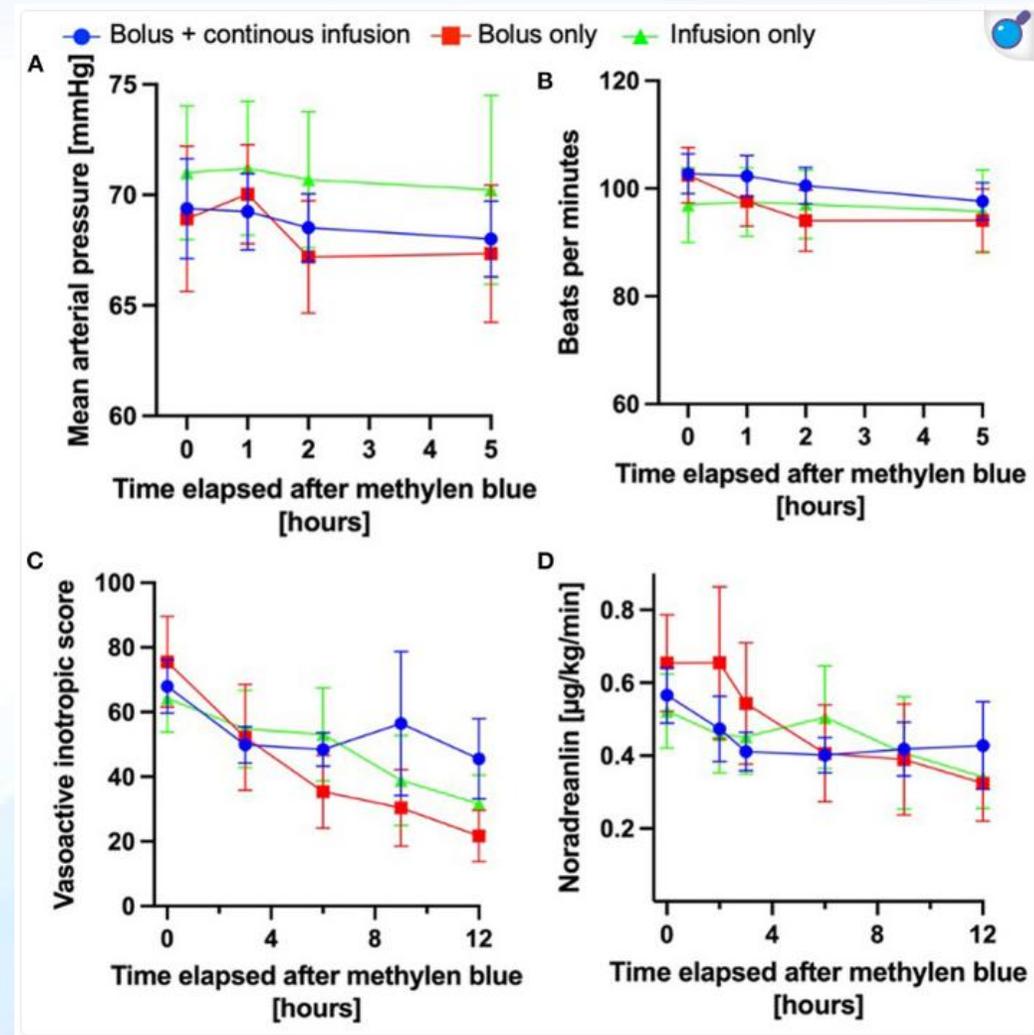
Methylene blue dosing strategies in critically ill adults with shock—A retrospective cohort study

NO působí jako vazodilatátor, který přímo působí proti endogenním nebo exogenním vazokonstriktorům a tím snižuje vaskulární tonus. Zvýšená endoteliální produkce NO podstatně přispívá k patofyziologii šoku.

n=262 (64 KŠ)

definice šoku NA >0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a laktát >2 mmol/

Podání methylenové modři jako bolus + kontinuální infuze bylo spojeno se sníženou mortalitou po 28 dnech.



| Drug | Standard Doses Ranges | Pharmacologic Mechanism | Hemodynamic Effect | Suggestions for Use |
|---------------------|--|-------------------------------------|--------------------------------|--|
| Vasopressors | | | | |
| Norepinephrine | 0.05–0.5 µg/kg/min | α > β agonism | ↑ SVR ↑ HR, ↑ Inotropy | First-line vasopressor in most forms of CS including mixed shock Toxicity: Tachycardia/digital ischemia, increased LV afterload |
| Epinephrine | 0.01–0.2 µg/kg/min | β > α agonism | ↑ SVR ↑ HR, ↑ Inotropy | Bradycardias or second-line vasopressor/inotrope Increased toxicity compared to NE (OptimaCC trial) Low doses (up to 0.1 µg/kg/min) may be considered for inotropic support in patients with reduced vascular tone Toxicity: arrhythmia, lactic acidosis, tachycardia |
| Vasopressin | 0.02–0.04 U/min | V1 agonism | ↑ SVR | Vasopressor for severe vasoplegia (mixed shock) or RV failure Generally contraindicated in CS due to LV failure unless CO is normalized |
| Dopamine | Low: 2–5 µg/kg/min Intermediate: 5–10 µg/kg/min High: 10–20 µg/kg/min | Low: D > β1 > α High: α > β1 > D | Low: ↑ Inotropy High: ↑ SVR | Bradycardias or second-line inotrope (not recommended as a vasopressor) Increased mortality compared to NE when used at high doses (SOAP trial) Low doses (up to 5 µg/kg/min) may be considered for inotropic support in patients with reduced vascular tone |
| Inodilators | | | | |
| Dobutamine | 2.5–20 µg/kg/min | β1 Agonism | ↑ HR ↑ Inotropy ↓ = SVR | First-line inotrope in CS. Short half-life Toxicity: Tachycardia, vasodilation, arrhythmia. concomitant Beta blocker use may theoretically limit efficacy |
| Milrinone | 0.125–0.75 µg/kg/min | PDE-3 inhibitor | ↑ Inotropy ↓ SVR ↓ PVR | Equivalent to dobutamine for outcomes and toxicity (DOREMI) Consider in RV shock given ↓ PVR Can be combined with beta-agonist Toxicity: Vasodilation may be poorly tolerated. Longer half-life |



| Drug | Standard Doses Ranges | Pharmacologic Mechanism | Hemodynamic Effect | Suggestions for Use |
|---------------|-----------------------|--|------------------------------|---|
| Isoproterenol | 2–20 µg/min | β1 and β2 Agonism | ↑ ↑HR ↑ Inotropy ↓ SVR | Bradycardia Toxicity: Use may be limited by hypotension due to ↓ SVR. |
| Levosimendan | 0.05–2 µg/kg/min | PDE-3 Inhibitor Ca ²⁺ Sensitizer | ↑ Inotropy ↓ SVR ↓ PVR | Not available in USA. Comparatively lower increase in myocardial O ₂ consumption. |





Děkuji za pozornost



| Agents | Mechanism of action | Main effects | Indications | Side effects |
|----------------|--------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Norepinephrine | $\alpha_{1+} > \beta_{1+}$ | Vasoconstriction | First-line vasopressor in cardiogenic shock | Excessive vasoconstriction, immunomodulation |
| Dobutamine | β_{1+} | Inotropy, moderate vasodilatation | First-line inotropic agent in cardiogenic shock | Tachycardia, hypotension (excessive vasodilatation) |
| Milrinone | PD-3 inhibitor | Inotropy | Second-line inotropic agent in CS | Tachyarrhythmias, hypotension, headache |
| Levosimendan | Myofilament calcium sensitizer | Inotropy and inodilator | Second-line inotropic agent in cardiogenic shock (patients under betablockers) | Hypotension, atrial and ventricular tachyarrhythmias, headache |

