

# Ίνóτροπα - áγγειοσυσπαστικά στην καρδιογενή καταπληξία

**Εύανθία Ν. Παππᾶ**

Άναισθησιολόγος - Έντατικολόγος, Μ.Ε.Θ., Γ.Ν.Α. «Λαϊκò»

**Ίωάννης Α. Λακουμέντας**

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Εύαγγελισμός»

**Άθανάσιος Γ. Μπακαλάκος**

Εϊδικευόμενος, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Εύαγγελισμός»

**Άντώνης Μ. Σιδέρης**

Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Εύαγγελισμός»

## Εϊσαγωγή

**Η** καρδιογενής καταπληξία αποτελεί έκδηλη κυκλοφορική ανεπάρκεια μυοκαρδιακής άρχης (μειωμένη καρδιακή παροχή), που òδηγει σε ανεπαρκή ιστική αϊμάτωση και κάλυψη των μεταβολικών αναγκών στην ήρεμία. Στον αϊμοδυναμικό òρισμό της νόσου περιλαμβάνονται: 1. Συστολική άρτηριακή πίεση <80 έως 90 mmHg ή μέση άρτηριακή πίεση <30 mmHg από την άρχική για διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών, άπουσία υποογκαιμίας, 2. Καρδιακός δείκτης <1.8 L/min/m<sup>2</sup> χωρίς υποστήριξη ή 2.0-2.2 L/min/m<sup>2</sup> με ίνóτροπη υποστήριξη και 3. Έπαρκείς ή αύξημένες πιέσεις πλήρωσης - PCWP >15 mmHg ή τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας >10 mmHg. Συχνότερη αίτια καρδιογενοῦς καταπληξίας εϊναι τò òξὺ έμφραγμα τού μυοκαρδίου - αναπτύσσεται στò 5-8% των έμφραγμάτων, συνηθέστερα των έμφραγμάτων με άνάσπαση τού διαστήματος ST (STEMI) και ή ένδονοσοκομειακή θνητότητα παραμένει και σήμερα ύψηλή (40-50 %), άκόμα και σε πρώιμη έπαναϊμάτωση. Η άντιμετώπιση τού shock περιλαμβάνει: 1. Γρήγορη διάγνωση, 2. Έπείγουσα ύποστηρικτική άγωγή και 3. Θεραπεία τού ύποκειμένου αίτιου. Η γρήγορη κλινική διάγνωση θα βασιστεί στην παρουσία ύπότασης (άπουσία υποογκαιμίας), στα σημεία πνευμονικής συμφόρησης και στις έκ-

δηλώσεις ιστικής ύποάρδευσης (διαταραχή έπιπέδου συνείδησης, ψυχρά-ύγρα άκρα, òλιγουρία). Η έπείγουσα ύποστηρικτική άγωγή έπικεντρώνεται στην έξασφάλιση τού άεραγωγού, στην ύποστήριξη τού αναπνευστικού συστήματος, στην ύποστήριξη τού κυκλοφορικού συστήματος και στη διόρθωση των ήλεκτρολυτικών διαταραχών και της òξεοβασικής ίσορροπίας. Η θεραπεία τού ύποκειμένου αίτιου άφορᾶ στην έπαναϊμάτωση σε STEMI με πρωτογενή άγγειοπλαστική (PPCI) ή έγχείρηση άορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) ή θρομβόλυση, καθώς και τη χειρουργική επιδιόρθωση μηχανικών έπιπλοκών τού òξέος έμφράγματος τού μυοκαρδίου. Πιò αναλυτικά, ή αϊμοδυναμική ύποστήριξη γίνεται φαρμακευτικά με τη διαχείριση των ύγρών, των ίνοτροπών και των άγγειοσυσπαστικών, òπως και μηχανικά με την ένδοαορτική άντλία (χρησιμοποιείται ώς γέφυρα για τη διενέργεια PPCI ή CABG) και τις συσκευές μηχανικής ύποβοήθησης της άριστερης κοιλίας (LVAD). Η φαρμακευτική ύποστήριξη με τὰ ίνóτροπα - άγγειοσυσπαστικά άποτελεί παραδοτικό μέτρο σταθεροποίησης έως την πιò ριζική θεραπεία με στόχο την άναστροφή της δυσλειτουργίας της άριστερης κοιλίας και της ύπότασης (άύξηση καρδιακής παροχής - έπίτευξη μέσης άρτηριακής πίεσης ≥60 mmHg).

Πίνακας 1

ΔΟΣΗ	ΔΡΑΣΗ
< 5 mcg/kg/min (νεφρική δόση)	Άγγειοδιαστολή νεφρικού, έντεριку και στεφανιαίου ύποστρώματος (διέγερση ντοπαμινεργικών D1 υποδοχέων)
5 - 10 mcg/kg/min	Αύξηση καρδιακής συσταλτικότητας και καρδιακής συχνότητας (β1 άδρενεργική δράση, προαγωγή της παραγωγής και μείωση της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις)
> 10 mcg/kg/min	Άρτηριακή αγγειοσύσπαση Αύξηση αρτηριακής πίεσης (α άδρενεργική δράση)

### Ίνóτροπα - Άγγειοσυσπαστικά

Τα ίνóτροπα αύξάνουν τη μυοκαρδιακή κατανάλωση ενέργειας-όξυγόνου και επάγουν την έκλυση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και θανατηφόρων άρρυθμιών. Τα άγγειοσυσπαστικά επιδεινώνουν τη μικροκυκλοφορία και την ιστική αϊμάτωση. Ως άποτέλεσμα των παραπάνω δράσεων τα ίνóτροπα-άγγειοσυσπαστικά μειώνουν την επίβιωση και πρέπει να χρησιμοποιούνται στις ελάχιστες δυνατές δόσεις για τη μικρότερη δυνατή χρονική διάρκεια. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν τις κατεχολαμίνες (ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη, δοβουταμίνη), τη λεβοσιμεντάνη και τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης.

### Συγκριτικά στοιχεία ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης

Η ντοπαμίνη είναι ένδογενής νευροδιαβιβαστής και πρόδρομη ούσια της νορεπινεφρίνης και της επινεφρίνης. Βρίσκεται σε χρήση άπό τó 1970 και έχει δράση δόσοεξαρτώμενη (Πίνακας 1).

Η ωφέλεια της νεφρικής δόσης της ντοπαμίνης παραμένει άμφιλεγόμενη. Δέν προκαλείται με τó φάρμακο αύξημένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης και δέν ύπάρχει ξεκάθαρη νεφρική προστατευτική δράση. Συνήθης δόση έναρξης στην

καρδιογενή καταπληξία: 5-10 mcg/kg/min. Η ντοπαμίνη προκαλεί αύξηση της άρτηριακής πίεσης κυρίως άπό την ίνóτροπη δράση της, ενώ ένοχοποιείται για αύξηση των μυοκαρδιακών άπαιτήσεων σε όξυγόνο, αύξηση των πνευμονικών άγγειακών αντίστάσεων και μείωση της σπλαγχνικής αϊμάτωσης.

Η νορεπινεφρίνη είναι ένδογενής κατεχολαμίνη των συμπαθητικών νευρώνων, με διαθέσιμη τη συνθετικά παραγόμενη μορφή της. Άποτελεί δραστικό α-άδρενεργικό άγωνιστή, πòν αύξάνει την άρτηριακή πίεση και ελάσσονα β1 άδρενεργικό άγωνιστή. Συνήθης δόση: 0,2-1,5 mcg/kg/min. Έχει παρόμοιες ιδιότητες και άνεπιθύμητες ενέργειες με τις ύψηλές δόσεις της ντοπαμίνης. Στις άνεπιθύμητες δράσεις της περιλαμβάνονται ή αύξηση τού μεταφορτίου, ή αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της άριστερης κοιλίας και ή μείωση της καρδιακής παροχής. Χρειάζεται τιτλοποίηση μέχρι ή συστολική άρτηριακή πίεση να ύπερβεί τά 80 mmHg.

Σε μελέτη παρατήρησης 1.058 άσθενών με shock ποικίλης αιτιολογίας (SOAP I) οί Sakr et al (2006) διαπίστωσαν ότι ή χορήγηση ντοπαμίνης ήταν άνεξάρτητος παράγοντας αύξησης της ένδονοσοκομειακής θνητότητας και της θνητότη-

τας στις 30 ημέρες, ενώ η νορεπινεφρίνη δεν είχε ανάλογη δράση.<sup>1</sup> Η SOAP II (2010), πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 1.679 ασθενείς με shock ποικίλης αιτιολογίας, από τους οποίους 858 έλαβαν ντοπαμίνη (έως 20 µg/kg/min) ως φάρμακο πρώτης γραμμής και 821 νορεπινεφρίνη (έως 0,19 µg/kg/min)<sup>2</sup>. Οι Daniel De Backer et al βρήκαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνητότητα στις 28 ημέρες. Όμως η υποομάδα των 280 ασθενών με καρδιογενές shock παρουσίασε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεγαλύτερη αύξηση των θανάτων όπως και των αρρυθμολογικών συμβαμάτων με την ντοπαμίνη έναντι της νορεπινεφρίνης. Πιθανή έρμηνεία της αύξημένης θνητότητας θεωρήθηκε η αύξημένη β-άδρενεργική διέγερση και η πρόκληση ταχυκαρδίας και μυοκαρδιακής ισχαιμίας από την ντοπαμίνη. Σε άλλη μικρή μελέτη 12 ασθενών με καρδιογενές shock ή συγχορήγηση νορεπινεφρίνης (τιτλοποιούμενη με στόχο μέση αρτηριακή πίεση 65-85 mmHg) με ινóτροπα για βραχύ χρονικό διάστημα ήταν καλά ανεκτή.<sup>3</sup>

### Συγκριτικά στοιχεία δοβουταμίνης και ντοπαμίνης

Η δοβουταμίνη εισήχθη το 1970 ως συνθετική κατεχολαμίνη. Έχει κυρίως β1 δράση, μικρή β2 δράση και ελάχιστη α δράση. Αύξάνει την αρτηριακή πίεση αποκλειστικά μέσω αύξησης της καρδιακής παροχής από σημαντική θετική ινότροπη δράση και ήπια περιφερική αγγειοδιαστολή (μείωση του μεταφορτίου από β2 άδρενεργική διέγερση στο αγγειακό υπόστρωμα και άντανακλαστική ελάττωση της περιφερικής αγγειοσύσπασης).

Χορηγείται σε δόσεις 2-20 mcg/kg/min, ενώ σε δόση  $\geq 15$  mcg/kg/min μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία, μυοκαρδιακή ισχαιμία και αρρυθμίες.

Συγκριτικά με την ντοπαμίνη: Αύξάνει την αρτηριακή πίεση αποκλειστικά μέσω αύξησης της καρδιακής παροχής, ενώ η ντοπαμίνη σε δόση  $>10$  mcg/kg/min μέσω περιφερικής αγγειοσύσπασης. Επιπρόσθετα, δεν προκαλεί αύξηση του μεταφορτίου, εμφανίζει μικρότερη ταχυκαρδία και παρουσιάζει μικρότερες μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε όξυγόνο. Έτσι θεωρείται ινότροπο έκλογης σε συστολική αρτηριακή πίεση  $>80$  mmHg.

### Λεβοσιμεντάνη

Αποτελεί εύαισθητοποιητή στο Ca, παρὰ ενεργοποιητή αύξησης της συγκέντρωσης του ελεύθερου κυτταροπλασματικού Ca. Σταθεροποιεί το συστατικό μηχανισμό, χωρίς αύξηση της κατανάλωσης ATP. Έτσι προκαλεί θετική ινότροπη δράση στην καρδιά, ενώ έχει περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση στην αρτηριακή, φλεβική και στεφανιαία κυκλοφορία, από διάνοιξη των έξαρτώμενων από το ATP διαύλων K στα λεία μυϊκά κύτταρα. Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη SURVIVE (Mebazza A et al. 2007) εντάχθηκαν 1.327 ασθενείς με απορρυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια, από τους οποίους 664 έλαβαν λεβοσιμεντάνη και 663 δοβουταμίνη.<sup>4</sup> Καταγράφηκε παρόμοια συνολική θνητότητα στις 31 και στις 180 ημέρες. Όμως στην τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη REVIVE-II (Packer M et al. 2006), 600 ασθενείς με απορρυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια έλαβαν λεβοσιμεντάνη ή placebo και υπήρξε τάση για αύξημένη θνητότητα στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης στις 90 μέρες θεραπείας.<sup>5</sup> Το 2008 οι Samini-Fard S et al τυχαιοποίησαν 22 ασθενείς με STEMI και καρδιογενές shock μετά PCI σε λεβοσιμεντάνη ή δοβουταμίνη για 24 ώρες και βρήκαν ότι στους 12 μήνες δεν διέφερε η θνητότητα στις δύο ομάδες.<sup>6</sup> Σε άλλη μελέτη παρατήρησης (Elmir Omerovits et al. 2010) σε 94 ασθενείς με καρδιογενές shock, όφειλόμενο σε STEMI χορηγήθηκε λεβοσιμεντάνη (46 ασθενείς) ή placebo (48 ασθενείς).<sup>7</sup> Οι έρευνήτες δεν κατέγραψαν διαφορά στη θνητότητα στις 30 ημέρες και στον 1<sup>ο</sup> χρόνο, μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, στην προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη των Fuhrmann JT et al. εντάχθηκαν 32 ασθενείς με ανθεκτικό shock τουλάχιστον 2 ωρών μετά από όξιν έμφραγμα του μυοκαρδίου και διενέργεια επαναμιάτωσης, τοποθέτησης ενδοαορτικής άντλίας και χορήγησης ινοτρόπων.<sup>8</sup> Οι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία με λεβοσιμεντάνη ή τον αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης ένοξιμόνη. Η ομάδα της λεβοσιμεντάνης είχε όριακά σημαντικά υψηλότερη επιβίωση στις 30 ημέρες συγκριτικά με την ομάδα της ένοξιμόνης.

Όμως, παρὰ τις προηγούμενες μελέτες, οι αγγειοδιασταλτικές δράσεις της λεβοσιμεντάνης με την επακόλουθη πτώση της αρτηριακής πίεσης

δεν την καθιστούν φάρμακο έκλογής. Βέβαια σε συνδυασμό με κατεχολαμίνες αυξάνει τη στεφανιαία αϊμάτωση και έχει θέση στην καρδιογενή καταπληξία.

### Άναστολείς τής φωσφοδιεστεράσης

Στα φάρμακα αυτά ανήκουν η ιναμρινόνη και η μιλρινόνη (εισήχθη τὸ 1990).

Είναι παράγοντες με θετική ινότροπη δράση και περιφερική αγγειοδιασταλτική (μείωση μεταφορτίου και μείωση τής πνευμονικής υπέρτασης). Έχουν χρόνο ήμιζωής 50 ὥρες και παρουσιάζουν νεφρική κάθαρση. Χορηγούνται σε ἀρχική συνεχῆ ἔγχυση 0,125 mg/kg/min. Παθοφυσιολογικά αναστέλλουν τὴ φωσφοδιεστεράση πὸν διασπᾶ τὸ cAMP καὶ ἔτσι αυξάνουν τὸ cAMP, πὸν μετὴ σειρά του αυξάνει πρωτίστως τὴν εἴσοδο καὶ δευτερευόντως τὸν ρυθμὸ ἀπομάκρυνσης τοῦ Ca ἀπὸ τὸ μυοκαρδιακὸ κύτταρο, με ἀποτέλεσμα τὴν αὔξηση τής μυοκαρδιακῆς συσταλτικότητας. Στὴν περιφέρεια προκαλοῦν μεγαλύτερη ἀπομάκρυνση τοῦ Ca καὶ αγγειοδιαστολή. Δὲν ἐπηρεάζουν τὴ δραστηριότητα τῶν ἀδρενεργικῶν ὑποδοχέων καὶ ἔτσι συσχετίζονται με μικρότερη ταχυκαρδία, λιγότερη κατανάλωση ὀξυγόνου καὶ μεγαλύτερη μείωση τῶν πιέσεων πλήρωσης τής ἀριστερῆς κοιλίας ἀπὸ τὴ δοβουταμίνη, ἀλλὰ παρουσιάζουν μεγαλύτερη ἐπίπτωση ὑπότασης καὶ ταχυαρρυθμιῶν.

Ἐτσι, προτιμῶνται σὲ διατηρημένη νεφρική λειτουργία, πνευμονική υπέρταση, προηγούμενη λήψη β-ἀδρενεργικοῦ ἀναστολέα καί, ὅταν ἀπαιτεῖται, μεγαλύτερη αγγειοδιαστολή ἀπ' αὐτὴ πὸν προκαλεῖται με τὴν δοβουταμίνη. Οἱ Metra M et al τὸ 2002 βρῆκαν ὅτι οἱ β-ἀναστολεῖς ἀνέστειλαν σὲ σημαντικὸ βαθμὸ τὶς εὐνοϊκῆς αἰμοδυναμικῆς δράσεις τής δοβουταμίνης, ἐνῶ δὲν ἐπηρέασαν αὐτὲς τής ἐνοξιμόνης.<sup>9</sup>

### Συμπεράσματα

Στὴν καρδιογενὴ καταπληξία:

1. Αγγειοσυσπαστικὸ ἐκλογῆς εἶναι ἡ νορεπινεφρίνη, πὸν χρησιμοποιεῖται σὲ μέση ἀρτηριακὴ πίεση <65mmHg, αυξάνει τὴν ἀρτηριακὴ πίεση, χωρὶς ἔντονη ταχυκαρδία καὶ χορηγεῖται σὲ δόση 0,1-1 mg/kg/min.
2. Ἰνότροπο ἐκλογῆς εἶναι ἡ δοβουταμίνη σὲ δόση

2,5-10 mg/kg/min.

3. Σὲ ἀνθεκτικότητα στὶς κατεχολαμίνες χορηγεῖται ἐπιπλέον λεβοσιμεντάνη σὲ δόση φόρτισης 12-24 mg/kg γιὰ 10 min καὶ ἀκολουθῶς 0.05-0.2 mg/kg/min.

4. Σὲ στεφανιαία νόσο - καρδιακὴ ἀνεπάρκεια με προηγούμενη χρήση β-ἀναστολέα προτιμῶνται τής δοβουταμίνης οἱ ἀναστολεῖς τής φωσφοδιεστεράσης.

### Βιβλιογραφία

1. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Sakr Y, et al. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):589-97.
2. SOAP II study (Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock). Daniel De Backer et al. N Engl J Med 2010;362:779-89.
3. The Effects of Short-Term Norepinephrine Up-Titration on Hemodynamics in Cardiogenic Shock. R. Rokytka et al. Physiol. Res. 59:373-378,2010.
4. The SURVIVE Randomized Trial (Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure). Mebazza A et al. JAMA 2007;297:1883-1891.
5. REVIVE-II (Randomised multicentre evaluation of intravenous levosimendan efficacy versus placebo in the short term treatment of decompensated heart failure). Packer M et al, 2006.
6. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. Samini-Fard S et al. Int J Cardiol 2008; 127(2):284-7.
7. Levosimendan neither improves nor worsens mortality in patients with cardiogenic shock due to ST-elevation myocardial infarction. Elmir Omerovic et al. Vasc Health Risk Manag. 2010 Sep 7;6:657-63.
8. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Fuhrmann JT et al. Crit Care Med. 2008 Aug;36(8):2257-66.
9. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. Metra M et al. J Am Coll Cardiol. 2002 Oct 2;40(7):1248-58.