



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



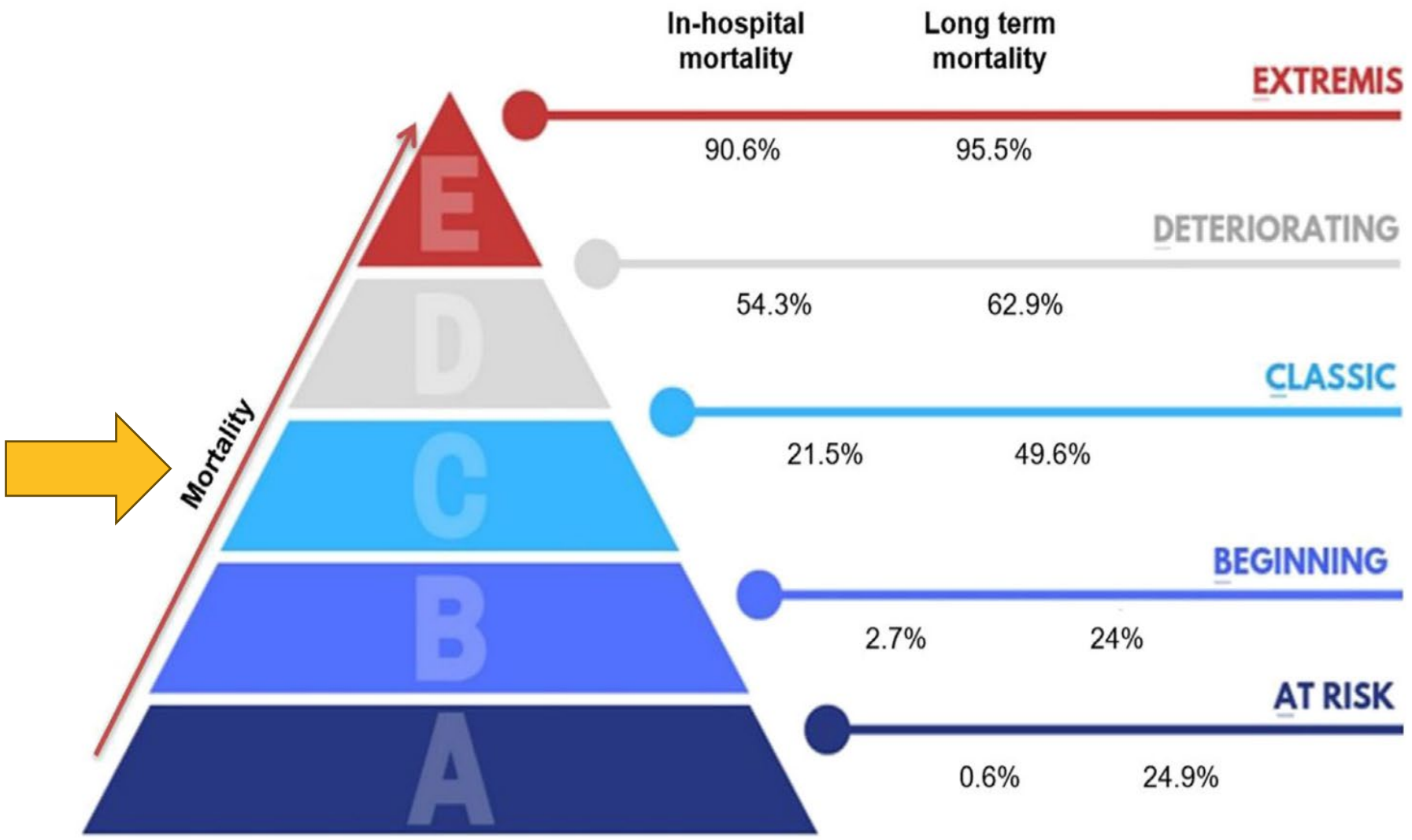
**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

**Živá či mrtvá voda ?
...zamyšlení nad inotropiky v intenzivní
péči**

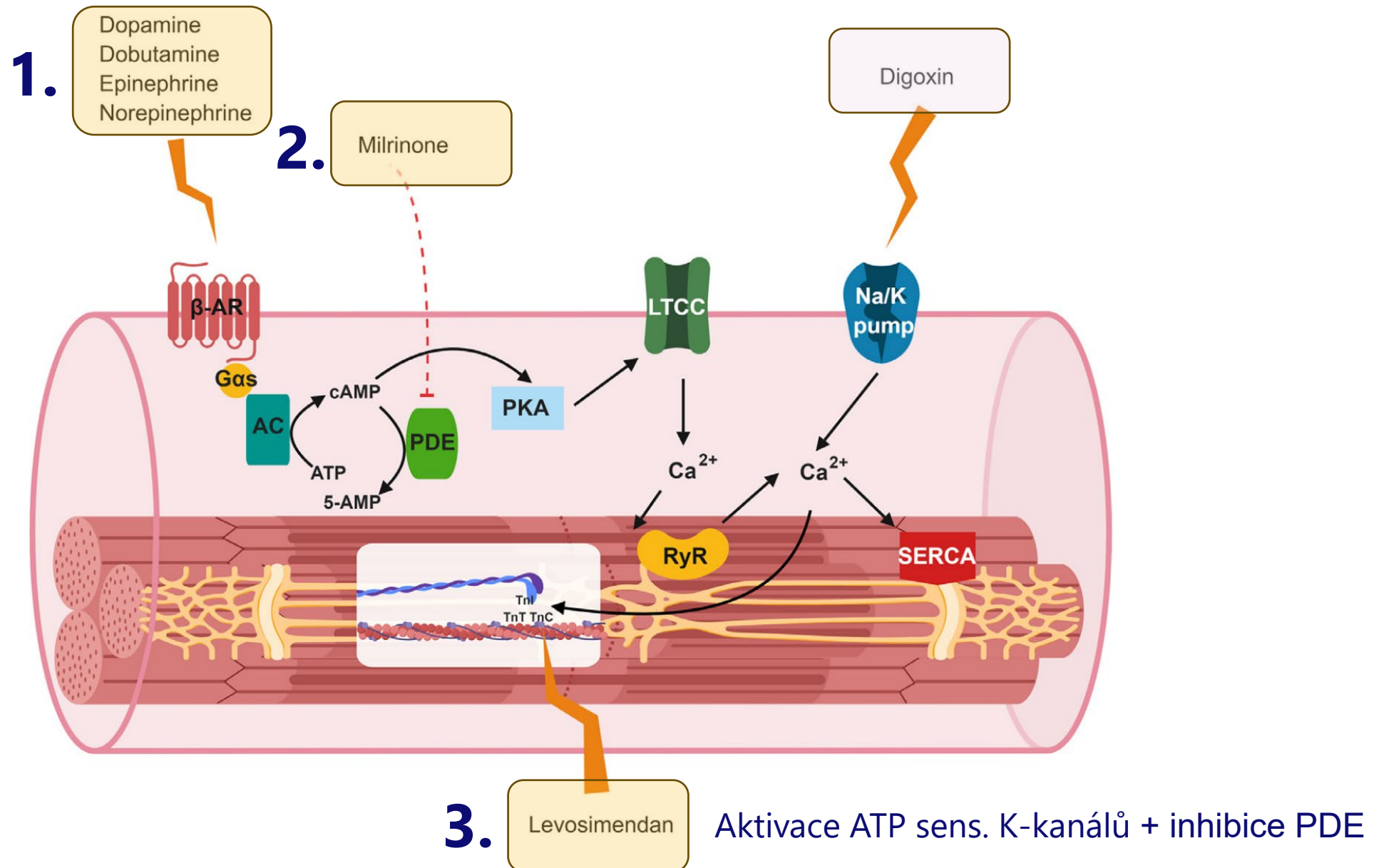
Michal Pořízka

Kardiogenní šok – SCAI klasifikace

Hypoperfuze tkání
Použití inotropik



Inotropika – mechanismus účinku

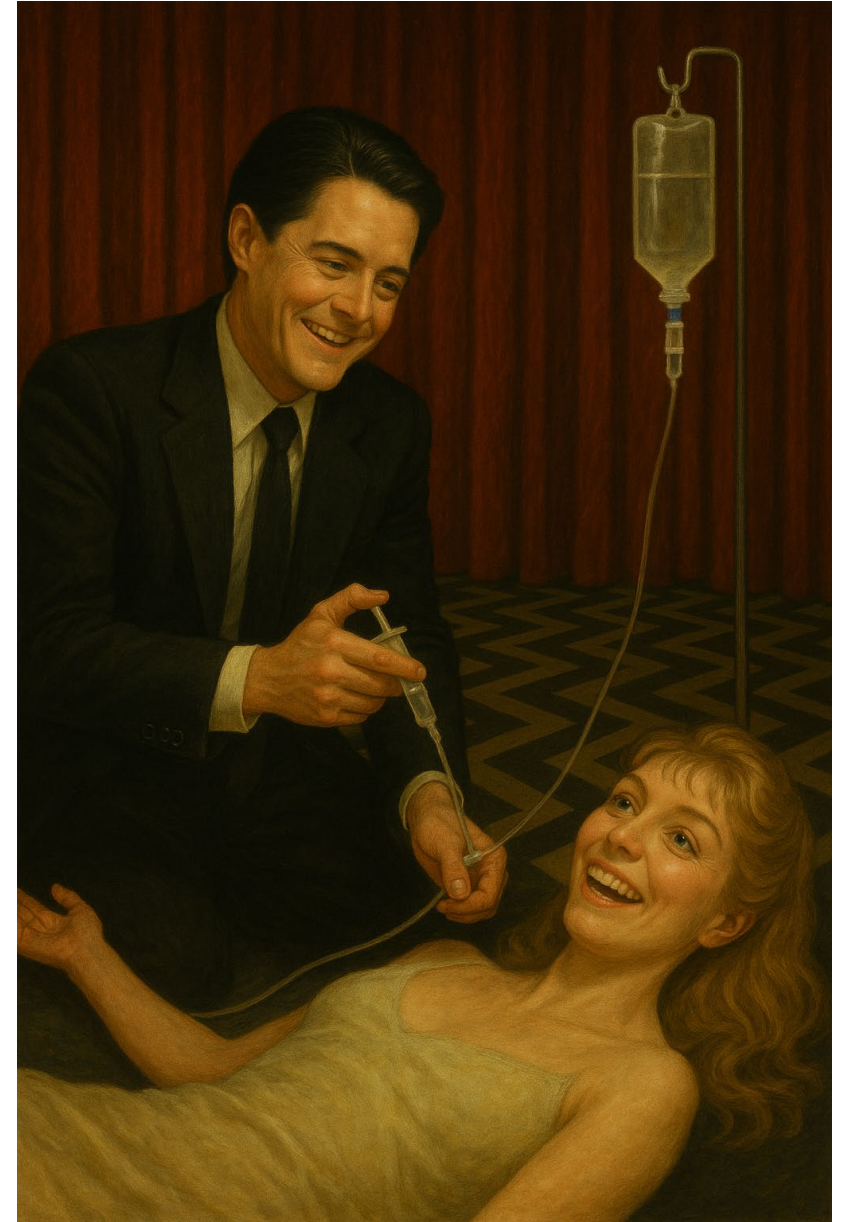


Inotropika – příznivé účinky (živá voda)

- ☐ ↑ Inotropie, chronotropie, bathmotropie
- ☐ Lusitropní efekt
- ☐ Arteriální vasodilatace / vasokonstrikce
- ☐ Venodilatace / venokonstrikce
- ☐ Změny v preload
- ☐ Změny ve spotřebě kyslíku



- ☐ Zvýšení srdečního výdeje
- ☐ Obnova periferní perfúze
- ☐ Obnova dodávky O_2 do tkání

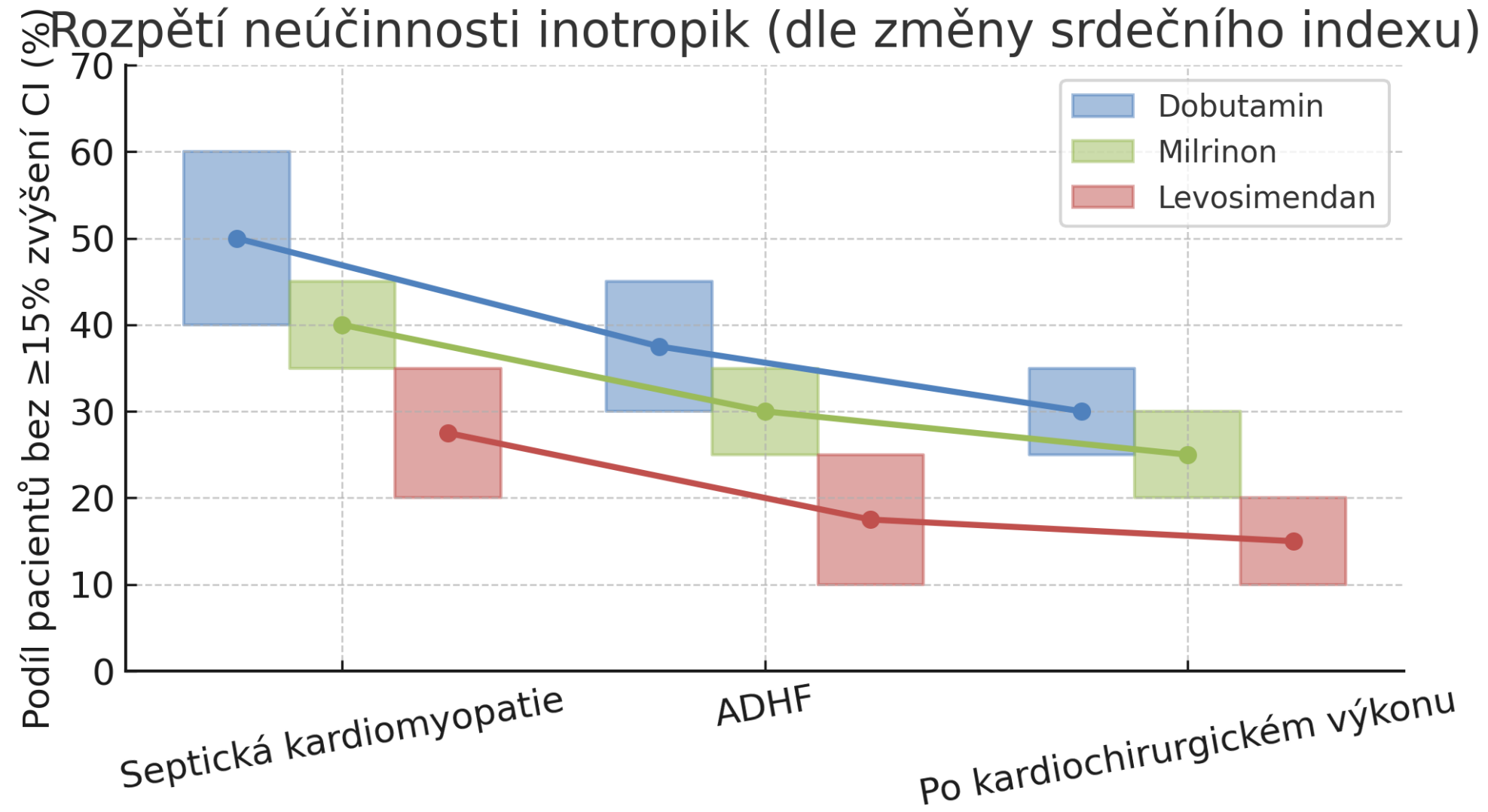


Inotropika – ...a proč to někdy vůbec nefunguje ?

- ☐ Hypoxie, metabolická acidóza, hypo – Mg^{2+} a Ca^{2+}
- ☐ Hypovolémie, obstrukce LVOT
- ☐ „Afterload mismatch“ (těžká hypotenze)
- ☐ Předchozí beta-blokáda
- ☐ Těžká hypothyreóza
- ☐ Genetická variabilita (gen ADRB1 - Arg389Gly)
- ☐ Viabilita myokardu
- ☐ Sepsí indukovaná katecholaminová hyporesponzivita
- ☐ Down-regulace a desenzitace beta-receptorů



Inotropika – Incidence neúčinnosti

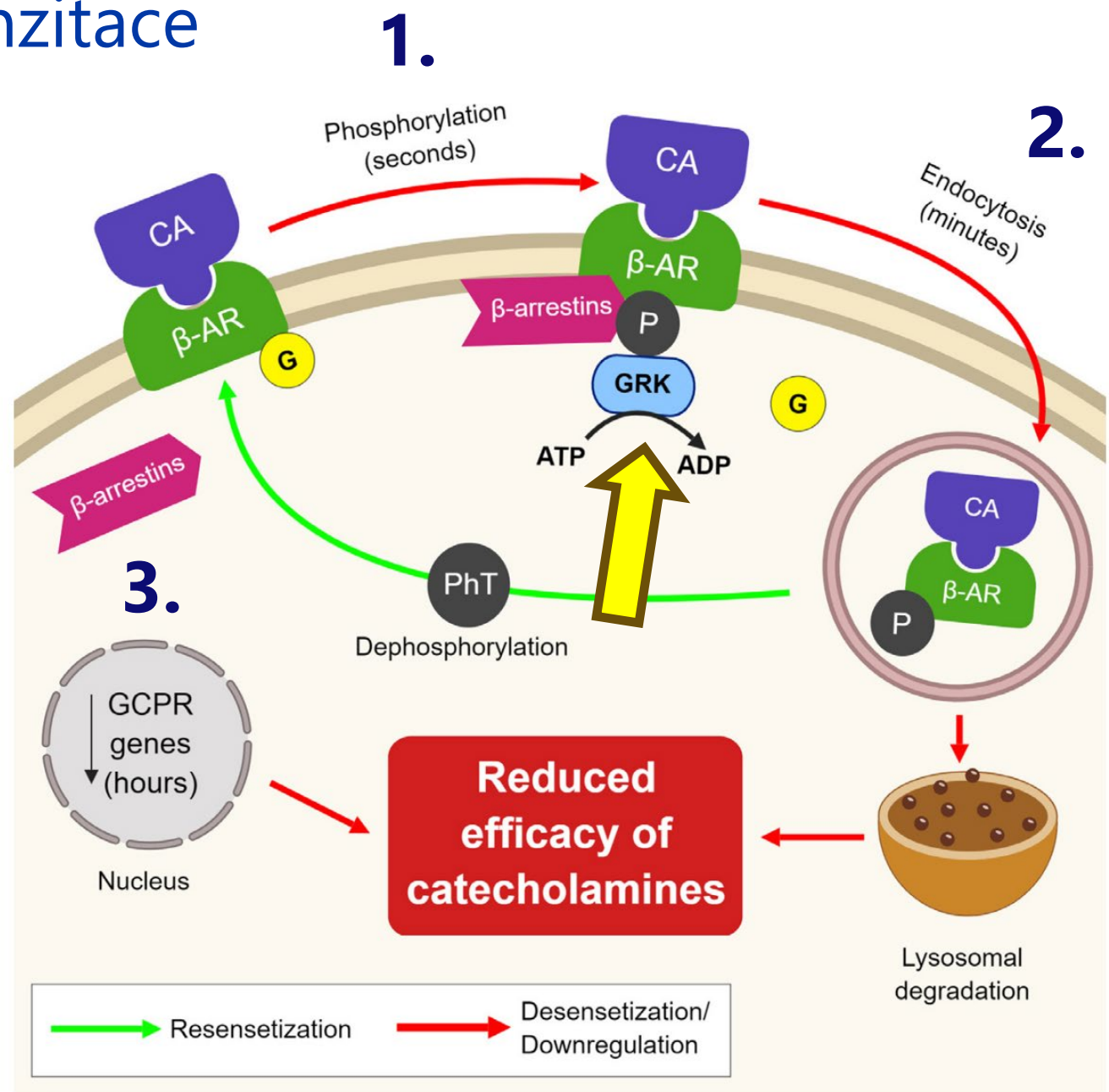


Data podle DOREMI 2021, SURVIVE 2007, REVIVE II 2007, OPTIME-CHF 2002, LIDO 2002, Levin 2018, Landoni 2012, Morelli 2005, De Backer 1994 aj.

Inotropika – adrenergní desenzitace

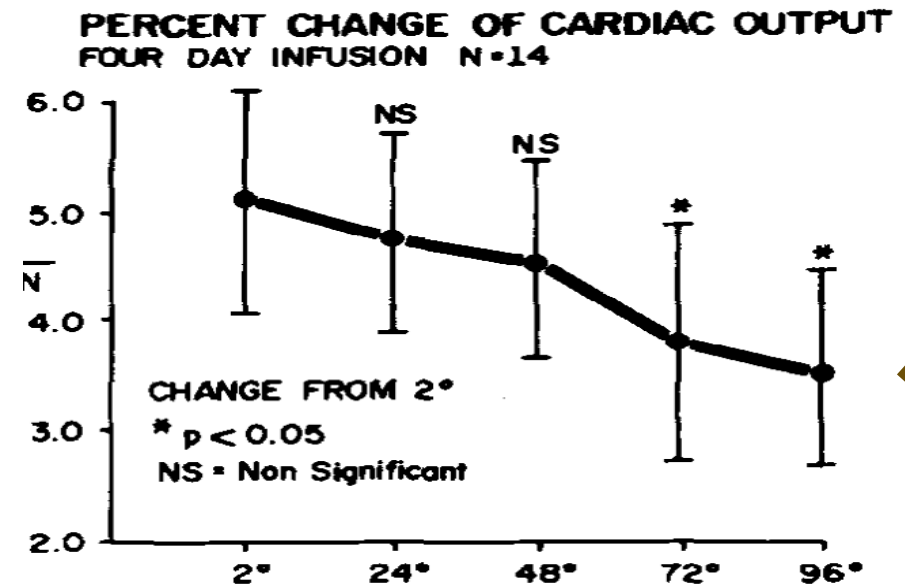
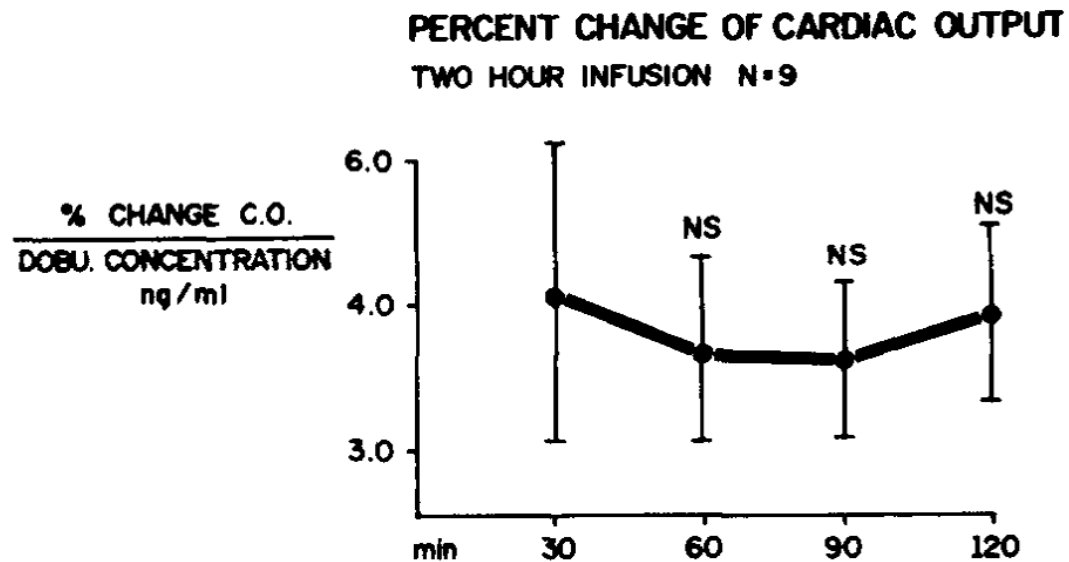
1. Fosforylace (sekundy)
2. Endocytóza (minuty)
3. Downregulace (hodiny)

Ústřední role GRK
(G protein related kinase)



Inotropika – adrenergní desenzitace

- ❑ Tachyfylaxe (tolerance) při dlouhodobé aplikaci dobutaminu
- ❑ Pokles účinnosti až na 50% počátečních hodnot po 96 hod
- ❑ Resenzitace po 10 dnech od vysazení dobutaminu



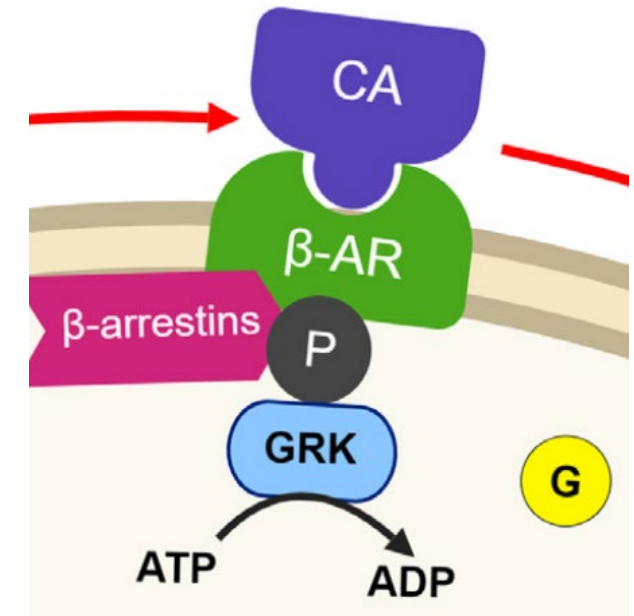
Inotropika – adrenergní desenzitace – klinické scénáře

Chronické srdeční selhání

- ❑ Snížená denzita a funkce beta-receptorů v myokardu (beta2)
- ❑ Upregulace GRK2 (G-protein related kinase)
- ❑ Chronická beta-blokáda u stabilní CHSS (LVAD)



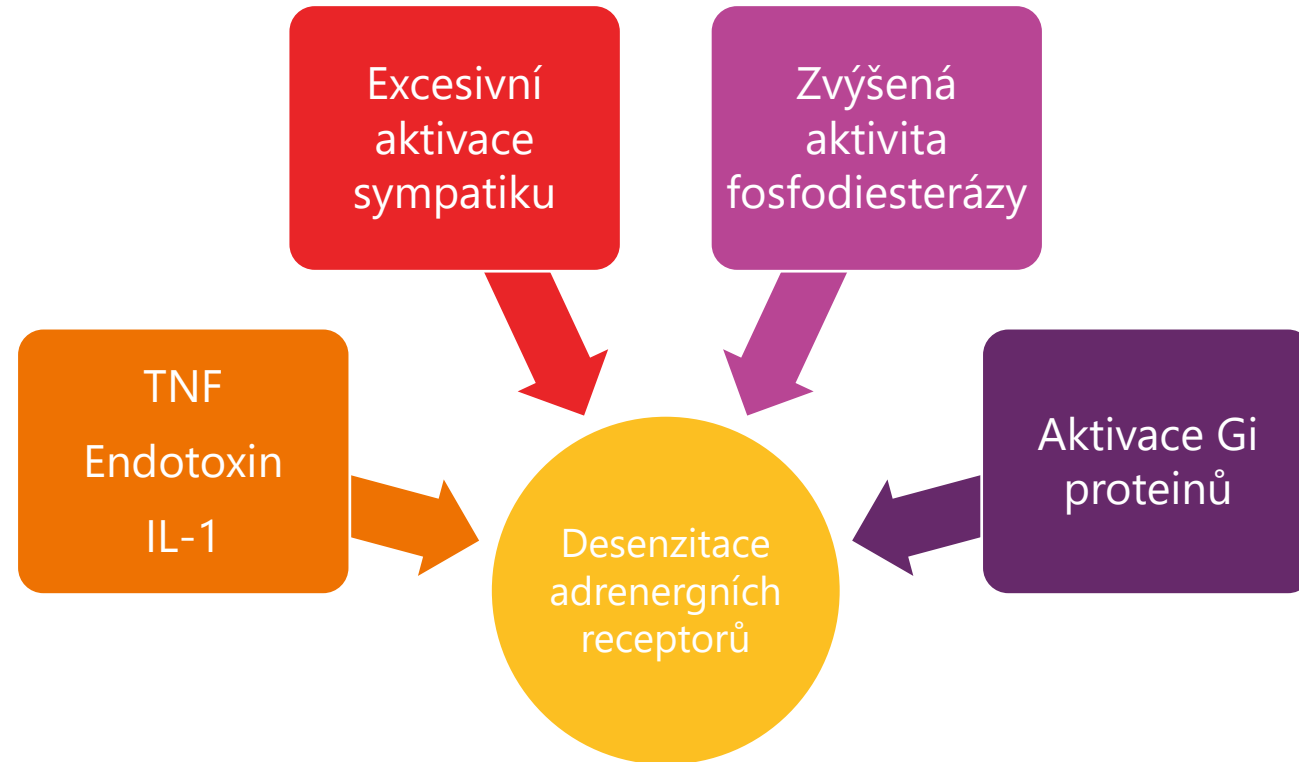
- ❑ Obnovení exprese a funkce beta-receptorů
- ❑ Obnova pozitivní reakce na katecholaminy
- ❑ Příznivý vliv na remodelaci srdce



Inotropika – adrenergní desenzitace – klinické scénáře

Sepse

- ❑ Bifazický průběh
 - < 9 hod.....zvýšená exprese beta receptorů
 - > 18 hod.....desenzitace (alfa i beta)

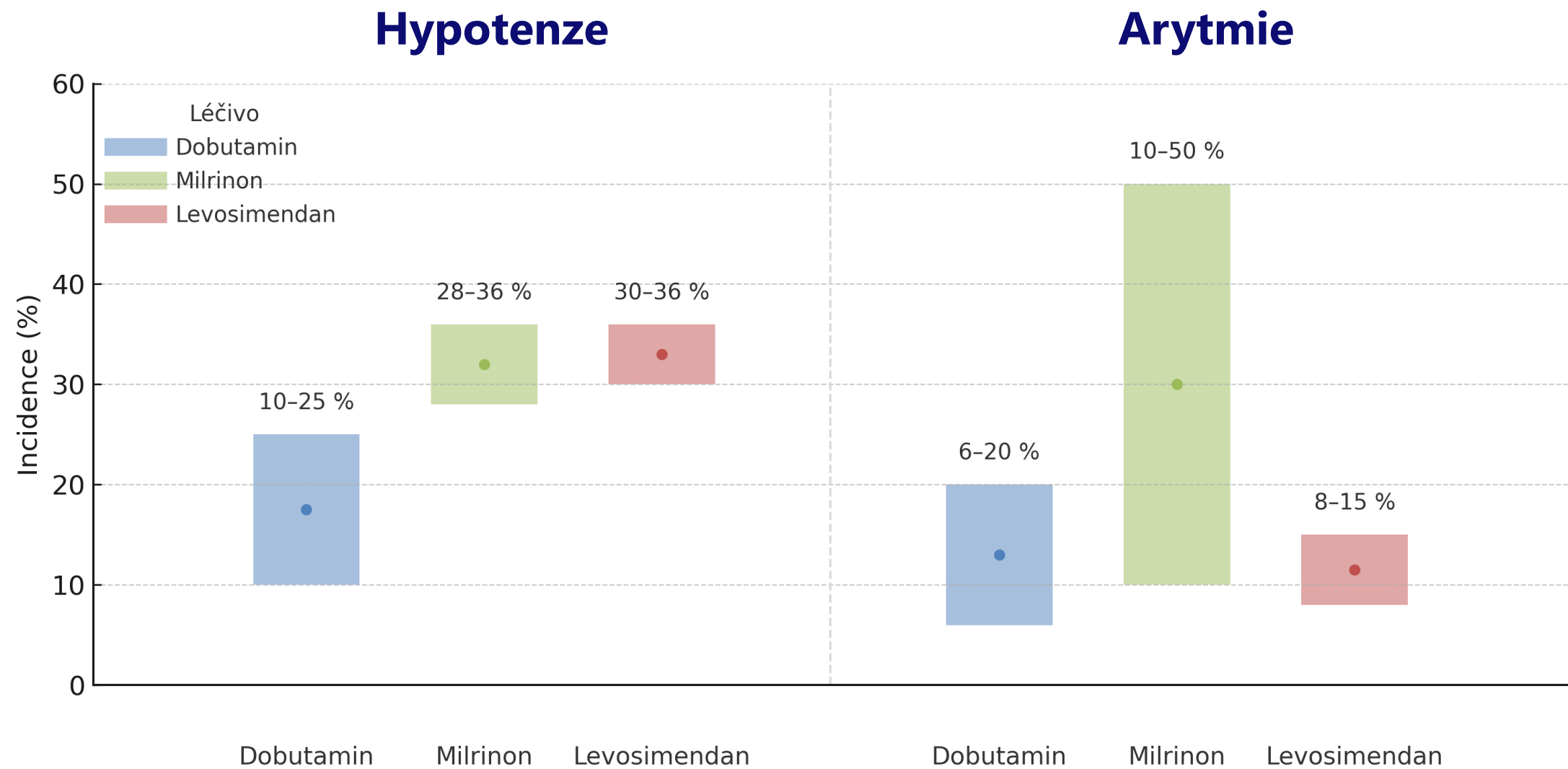


Inotropika – negativní účinky (mrtvá voda)

- ❑ Arytmie
- ❑ Ischemie – myokard, splanchnikus, akra
- ❑ Přímá cytotoxicita
- ❑ Stresová kardiomyopatie, Takotsubo
- ❑ Hypotenze



Inotropika – negativní účinky (mrtvá voda)



Pozn.: Rozmezí vychází z RCT/metaanalýz napříč AHF/CS, sepsí a kardiochirurgií:
DOREMI 2021; SURVIVE 2007; REVIVE II 2007; OPTIME-CHF 2002; LIDO 2002; Landoni 2012; Levin 2018; Morelli 2005; De Backer 1994 aj.

Inotropika – plicní vazodilatace

Levosimendan $\geq$ Milrinone $>$ Dobutamin

- ❑ Malé RCT prokazují příznivý vliv na hemodynamiku PK u levosimendanu a milrinonu
- ❑ Pokles afterloadu a zlepšení funkce PK
- ❑ Riziko systémové hypotenze a navýšení vazopresorů



- ❑ Bez průkazu mortalitního benefitu
- ❑ **Inhalační milrinon** - selektivní plicní účinek bez systémové vazodilatace
- malé studie bez vlivu na klinický outcome

Syndrom zlomeného srdce (Takotsubo)

Patofyziologie:

- Nadměrná stimulace sympatiku → zvýšené hladiny katecholaminů
- Mikrocirkulační dysfunkce a koronární vazospazmus, arytmie
- Myokardiální „stunning“ a dočasná porucha kontraktility

Přímá toxicita katecholaminů:

- Kalciový overload kardiomyocytů
- Oxidační stres, mitochondriální dysfunkce
- Přímá nekróza / apoptóza



Akumulace milrinonu

Klinická data (retrospektivní studie)

☐ Renální insuficience bez vlivu na incidenci arytmií

Valkovec A. *Renal Dysfunction and Arrhythmia Association in Patients Receiving Milrinone After Cardiac Surgery*. JCVA 2023.

☐ Renální insuficience bez vlivu na hemodynamické parametry (MAP, PCWP, PVR)

Cox Z. *Elevation of Plasma Milrinone Concentrations in Stage D Heart Failure Associated With Renal Dysfunction*. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2013.

Adrenalin a střevo

Adrenalin jako riziko mezenterální ischemie ???

Klinická data

- ❑ RCT - studie CATS, CAT, OptimaCC
 - nízká incidence mezenterální ischemie (0-1%)
 - bez rozdílu mezi adrenalinem a kontrolou
- ❑ Registr nežádoucích účinků léčiv – VigBase (WHO registr)
 - 1967-2021.....104 případů ischemie
 - 29% adrenalin
 - signifikantní asociace s jakoukoliv vazopresorickou léčbou

(Jozwiak et al. 2022)

Inotropika – EBM

Studie

Populace

Výsledek

Katecholaminy

SOAP II (NEJM 2010)

Smíšený šok, n=1679

Dopamin vyšší mortalita a více arytmií u CS, celkově bez rozdílu

CATS (Lancet 2007)

Septický šok, n=330

Adrenalin vs NE±dobutamin → **bez rozdílu** v mortalitě; více metabolických NÚ.

CAT (ICM 2008)

Smíšený šok, n=280

Adrenalin vs noradrenalin → **bez rozdílu** v přežití.

OptimaCC (JAMA 2018)

CS po AIM, n=57

Adrenalin vs dobutamin → horší laktát, více arytmií → **předčasně ukončeno.**

Milrinon

DOREMI (NEJM 2021)

CS, n=192

Milrinon vs dobutamin → **bez rozdílu** v kompozitu

OPTIME-CHF (JAMA 2002)

ADHF, n=951

Milrinon vs placebo → **bez přínosu**; více NÚ

Inotropika – EBM

Levosimendan

- ❑ **Kardiochirurgie**
 - LEVO-CTS (*NEJM*, 2017)  (subanalýza CABG )
 - CHEETAH (*NEJM*, 2017) 
 - LICORN (*JAMA*, 2017) 

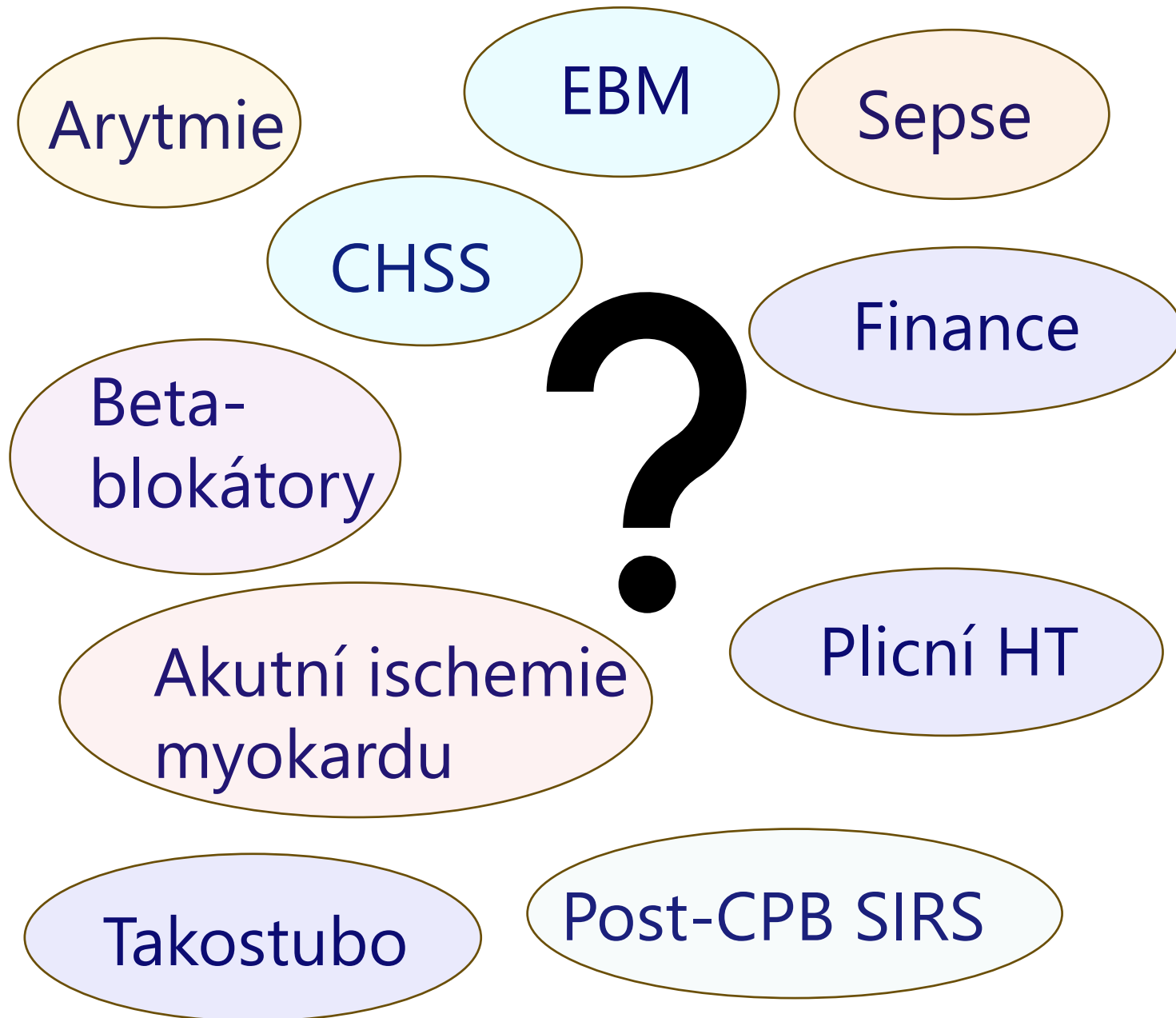
- ❑ **Všeobecná intenzivní péče** – LEOPARDS (*NEJM*, 2016) 

- ❑ **Kardiologie**
 - LIDO (*Lancet* 2002) 
 - RUSSLAN trial (*Eur Heart J* 2002) 
 - SURVIVE (*JAMA* 2007) 
 - REVIVE I–II (*JACC HF* 2013) 
 - Ambulantní
 - LevoRep (*Eur J HF* 2014) 
 - LION-HEART (*Eur J HF* 2018) 

Inotropika – oficiální doporučení

Guidelines	Indikace	Doporučení (COR)	Úroveň důkazů (LOE)
ESC 2021 / 2023	Akutní srdeční selhání / kardiogenní šok se známkami hypoperfuze	Ila (moderate)	C
	Chronické podávání inotropik	III (nedoporučeno)	B
AHA/ACC/HFSA 2022	Kardiogenní šok: i.v. inotropika k udržení systémové perfuze a zachování orgánových funkcí	I	B-NR
	Krátkodobé použití k udržení perfuze nebo bridge k MCS / Tx	Ila	B-NR
	Dlouhodobé podávání inotropik	III (škodlivé)	B
SSAI 2018	Preferován dobutamin, ostatní jen výjimečně	Slabé doporučení	Velmi nízké
SSC 2021 (sepsa)	Perzistující hypoperfuze při léčbě NE → zvážit dobutamin / adrenalin	Slabé doporučení	Nízké

Výběr inotropika – bezvýchodná situace ?



Survey

Current use of inotropes in circulatory shock. Scheeren et al. Ann. Intensive Care (2021)

- ❑ anonymní webový dotazník (14 otázek o inotropní léčbě)
- ❑ 839 lékařů z 82 zemí (členové ESICM)

42 mezinárodních ESICM expertů považují dobutamin za lék první volby

Hlavní spouštěč podání inotropik:

perzistující hypoperfuze i přes tekutiny a vasopresory – 66 % respondentů

A bude líp?

Nová inotropika cílí na :

- ☐ omezení adrenergní závislosti (snížení rizika arytmií/ischemických komplikací)
- ☐ zlepšení energetické účinnosti kontrakce

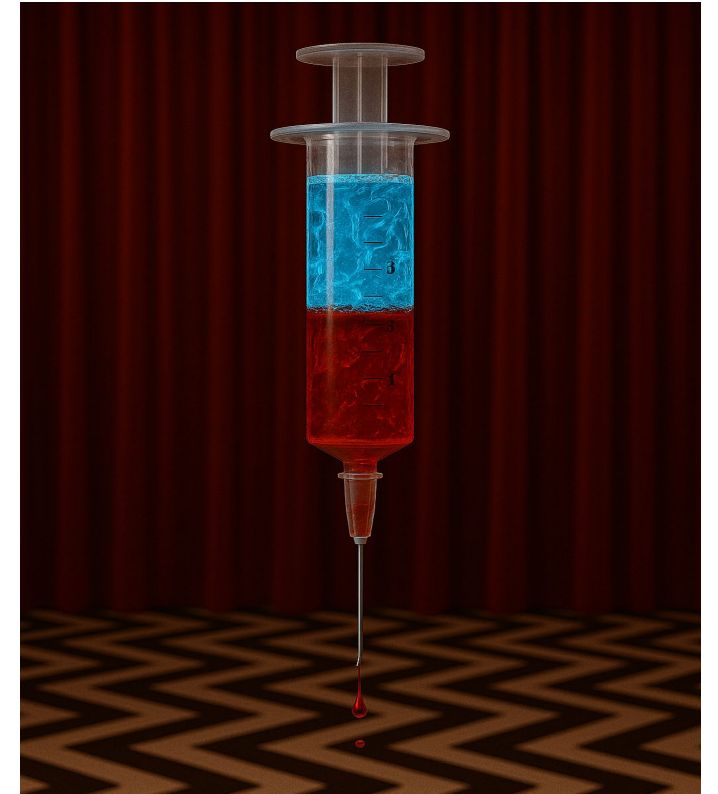


Terapeutické přístupy:

- ☐ aktivace myosinu
- ☐ kalcium-senzitéry nové generace
- ☐ allosterická modulace adrenergní dráhy
- ☐ genová terapie – GRK2, beta arrestin

Závěr – Živá či mrtvá voda ...?

- ☐ Použití inotropik jen při známkách tkáňové hypoperfúze
- ☐ Znalost farmakologického profilu a nežádoucích účinků
- ☐ Hlavně nečekat zázraky
- ☐ Pečlivá monitorace pacienta a připravenost na rychlou změnu či eskalaci léčby (MCS)





**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova



Děkuji za pozornost