

# AGENTS VASOPRESSEURS

DESC Réanimation médicale

Jeudi 15 octobre 2015

Strasbourg

Olivia GUIDO

# DIFFERENTS AGENTS VASOPRESSEURS

## AGENT SYMPATHOMIMETIQUE = ADRENERGIQUE

### CATECHOLAMINES

- NATURELLE: Dopamine, Noradrénaline, Adrénaline
- SYNTHÈSE: Dobutamine, Dopexamine, Isoprenaline

### NON CATECHOLAMINES

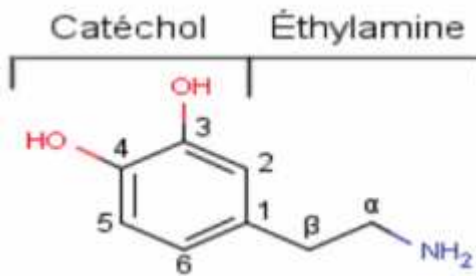
- Ephédrine, Phényléphédrine

## AGENT NON SYMPATHOMIMETIQUE

### HORMONE VASOACTIVE

- Vasopressine
- Angiotensine II
- Endothéline 1

# CATECHOLAMINES



Catécholamines  
naturelles

Dopamine

Noradrénaline

Adrénaline

- Neurotransmetteur du SNV sympathique
- Substance sympathomimétique
- Fonctionne par l'activation de Récepteur adrénergique
- Métabolisme ubiquitaire: absence d'adaptation à la fonction rénale ou hépatique

# RECEPTEURS ADRENERGIQUES

3 Types de Rcp:  $\alpha$ ,  $\beta$ , Dopaminergique

Effet alpha : vasoconstriction

Effet bêta 1 : inotropisme

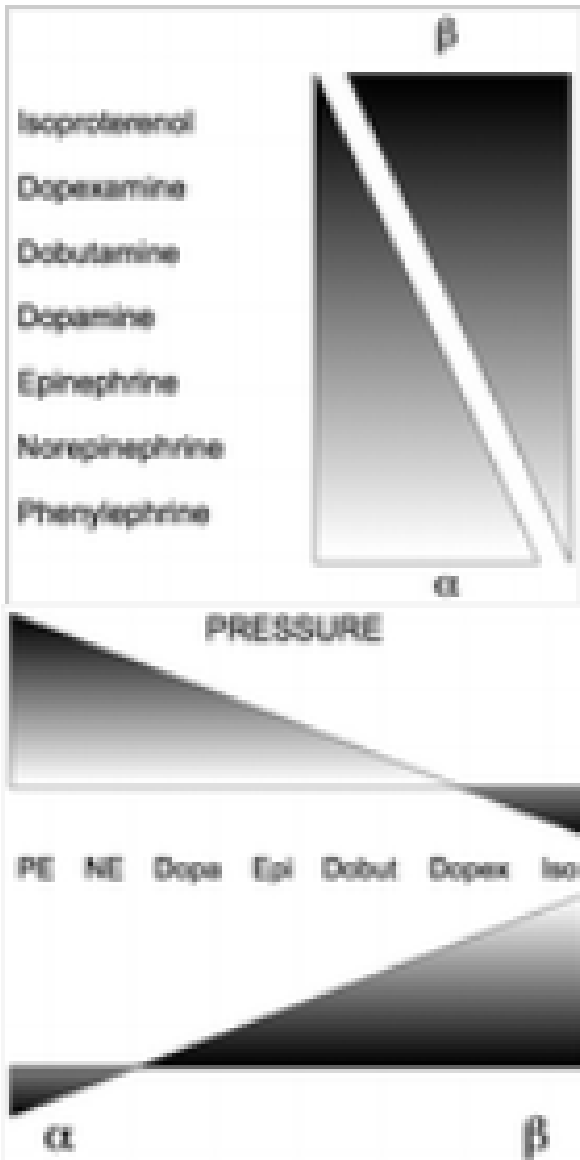
Effet bêta 2 : vasodilatation

$\alpha_1$	Vaisseaux Bronche Tissu cardiaque	Vasoconstriction Bronchoconstriction Inotrope, bathmotrope
$\alpha_2$	Vaisseaux Ilot de Langerhans	Vasoconstriction Inhibition sécrétion d'insuline
$\beta_1$	Tissu cardiaque Appareil juxta glomérulaire	Inotrope, chronotrope, dromotrope, bathmotrope Libération rénine
$\beta_2$	Vaisseaux Bronches Tissu cardiaque Hépatocytes	Vasodilatation Broncho dilatation Inotrope, chronotrope, dromotrope, bathmotrope Glycogénolyse hépatique et musculaire, $\uparrow$ glycémie Hypokaliémie, hypophosphorémie (transfert intra cellulaire)

	Récepteur $\alpha 1$	Récepteur $\alpha 2$	Récepteur $\beta 1$	Récepteur $\beta 2$	Récepteur dopaminergique
Cœur	+++ Augmentation de l'inotropisme Augmentation du bathmotropisme (effet arythmogène)	-	+++ Augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme (effet tachycardisant), du dromotropisme et du bathmotropisme	+++ Augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, du dromotropisme et du bathmotropisme	-
Rein	-	-	++	-	+++ Augmentation de la diurèse et de la natriurèse
Cellules musculaires lisses	-	-	-	+++ Contrôle la glycogénolyse musculaire	-
Bronches	+++ Bronchoconstriction	-	-	+++ Bronchodilatation	-
Vaisseaux	-	+++ Vasoconstriction	-	+++ Vasodilatation	-
Territoire méésentérique et splanchnique (= viscères)	-	-	-	-	+++ Augmentation du flux sanguin dans ces territoires
Cérébral	-	-	-	-	+++ Vasodilatation
Foie et pancréas	-	-	-	+++ Contrôle la glycogénolyse hépatique et la sécrétion du glucagon	-

+++ : action prédominante ; - : pas d'action.

# MECANISME D ACTION DANS L ETAT DE CHOC



	$\alpha$	$\beta 1$	$\beta 2$
Dopamine	+	++	
Dobutamine	+	+++	+
Adrénaline	+++	++	++
Noradrénaline	+++	+	

Action sur plusieurs Rcp à la fois

1 effet prédominant

Objectif: traiter la défaillance vasculaire (vasoplégie)

PAM = Dc x RVS

L'augmentation de la PAM se fait par:

-l'augmentation du Dc:  $\beta$

-l'augmentation des résistances vasculaires:  $\alpha$

-les 2 mécanismes

# MODALITE D ADMINISTRATION

- Voie centrale, Voie dédiée
- Perfusion continue (demi-vie courte)
- Absence de bolus
- Augmentation des doses par palier de 10 – 15 min
- L'administration de catécholamine ne se conçoit qu'après échec de l'expansion volémique ou de façon simultanée en cas de pression artérielle effondrée (PAD < 40 mm Hg)
- Relai de pousse seringue anticipé
- Relation dose effet
- L'utilisation de plus de 2 catécholamines n'est pas recommandée
- Monitoring strict: PA sanglante

# NORADRENALINE – NOREPINEPHRINE

- $\alpha_1\beta_1$ Adrénergique, Prédominance de l'effet  $\alpha_{+++}$
- Catécholamine naturelle synthétisée à partir de la Dopamine
- Précurseur de l'Adrénaline
- Vasoconstriction artérielle et veineuse
- $\uparrow$ RVS et retour veineux
- Augmente la tension en augmentant les résistances vasculaires périphériques
- Faible augmentation du débit cardiaque
- Dose: 0,1 – 5 ug/kg/min
- Demi vie courte: 3 min
- Métabolisme rapide, éliminé par voie rénale
- Indications: choc septique 1<sup>ère</sup> ligne, septique like



# ADRENALINE – EPINEPHRINE

- Stimule les Rcp  $\alpha_1\beta_1,2$  Adrénergique, prédominance de l'effet  $\beta$
- Catécholamine naturelle synthétisée à partir de la Noradrénaline
- Produite et sécrétée par la médullosurrénale
- Augmente la TA en augmentant le débit cardiaque (par augmentation de la contractilité) et les résistances vasculaires périphériques
- Dose: 0,1 – 5 ug/kg/min
- Demi-vie courte: 2 – 3 minutes
- Métabolisme rapide, éliminé par voie rénale
- Effets métaboliques (liés à la stimulation  $\beta$ ):
  - Hyperglycémie: stimulation glycolyse hépatique et musculaire
  - Inhibition insulino sécrétion
  - ↑ Lactate, acidose métabolique (non pas par hypoxie mais par glycolyse aérobie)
  - Hypokaliémie, hypophosphémie: transfert intra cellulaire
- Indications: arrêt cardiaque, choc anaphylactique, cardiogénique, choc septique 2<sup>ème</sup> ligne

# DOPAMINE

- $\alpha_1\beta_1$ Adrénnergique, prédominance de l'effet  $\beta_1$
- Catécholamine naturelle précurseur de la Noradrénaline
- Augmente la tension en augmentant le débit cardiaque et les résistances vasculaires périphériques.
- Faible effet vasopresseur
- Demi vie courte
- **Aucune place dans le traitement des états de choc septique ou cardiogénique**

# COMPLICATIONS DES VASOPRESSEURS

- Tachycardie, arythmie (ACFA, TV, FV)
- Ischémie myocardique favorisée par l'↑ de la consommation en O<sub>2</sub> du myocarde (inotropisme, tachycardie, ↑ post charge)
- Dans ce cas la dose de vasopresseur doit être baissée et considérer l'ajout d'un traitement inotrope
- AVC ischémique: ↓ volume sanguin cérébral en cas de vasoconstriction excessive
- ↓ débit sanguin splanchnique: ulcère de stress, iléus, ischémie mésentérique
- Ischémie, nécrose d'un membre

# CATECHOLAMINE IDEALE

- Vasopressive
- Absence d'effet délétère myocardique
- Absence d'augmentation de la demande en O<sub>2</sub>
- Respect ou amélioration des circulations régionales

# POURQUOI VOULOIR AUGMENTER LA PAM ?

*Intensive Care Med 2005*

*Hemodynamic variables related to outcome in septic shock.*

- PAM < 65mmHg, ScVO<sub>2</sub> < 70%, PVC = facteur de risque de mortalité dans le choc septique

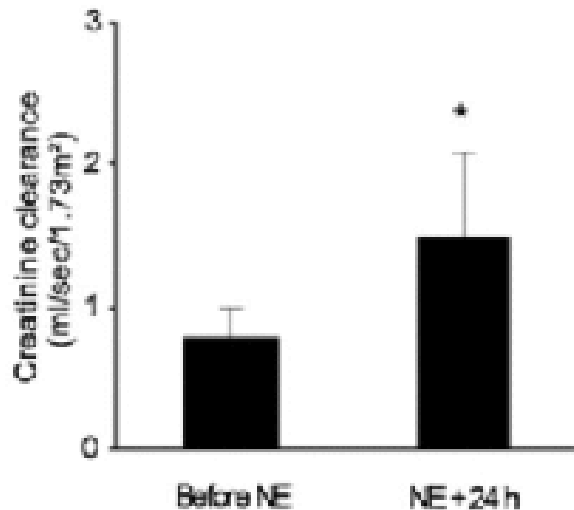
	Logistic regression		ROC analysis	
	<i>p</i>	Exp (B)	AUC	95% CI
MAP, mean	0.013	1.156	0.841	0.761–0.921
SvO <sub>2</sub> area under 70%	0.024	0.993	0.737	0.601–0.873
CVP, mean	0.044	0.738	0.712	0.599–0.825

# AMELIORATION DE LA PERFUSION TISSULAIRE ?

[Chest. 2004 Aug;126\(2\):534-9.](#)

## *Renal effects of norepinephrine in septic and non septic patients*

- La correction de l'hypotension améliore la diurèse et la clairance de la créatinine chez des patients en choc septique
- PAM 50mmHg à 78mmHg sous Noradrénaline



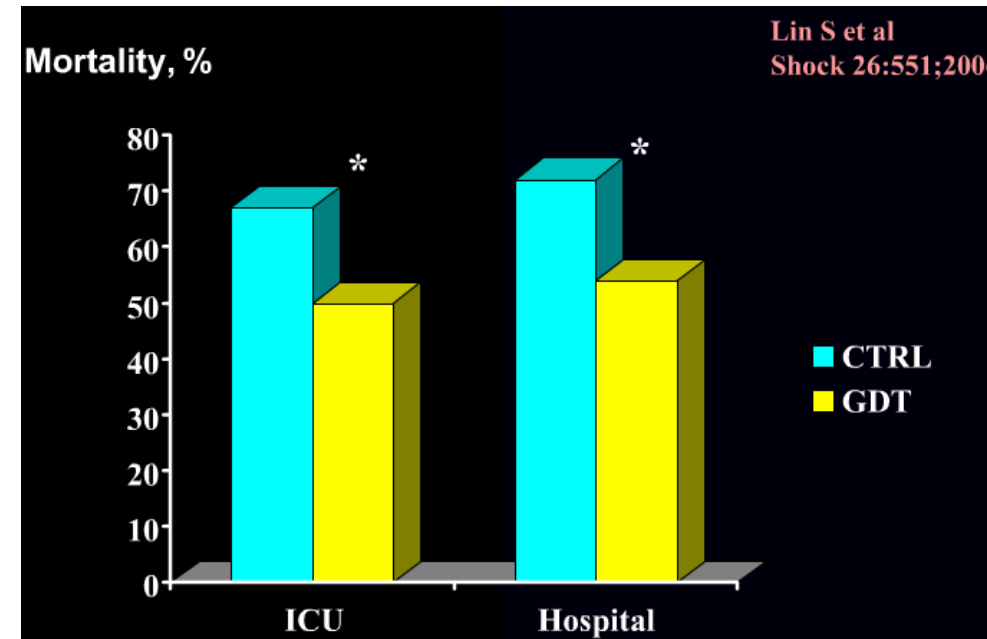
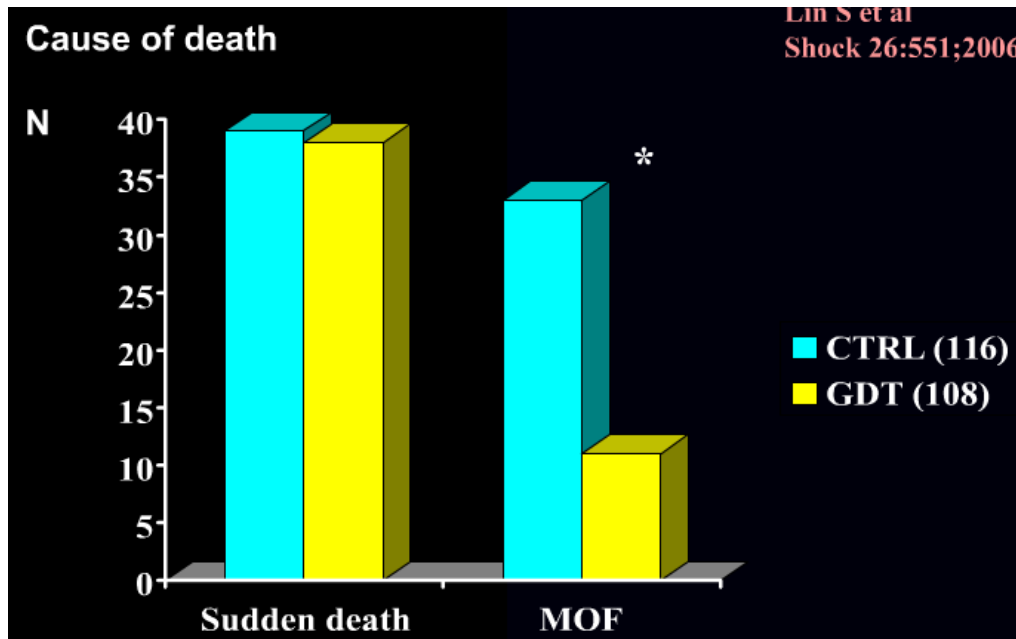
Variables	UF		
	Before, mL/h	NE + 2 h, mL/h	NE + 24 h, mL/d
Septic shock (n = 14)	14 ± 13	121 ± 87†	2,450 ± 1,237†

# IMPACT SUR LE DEVENIR ?

[Shock. 2006 Dec;26\(6\):551-7.](#)

*A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock:*

- Un temps de choc plus court entraine une moindre mortalité, et surtout moins de défaillance multi viscérale



# BIBLIO CHOC SEPTIQUE

*[Crit Care Med](#), 41 (2) (2013), pp. 580–637*

*R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes, et al.*

*Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*

## RECOMMANDATIONS SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN 2012

- NORADRENALINE 1<sup>ère</sup> LIGNE: GRADE 1B
- ADRENALINE 2<sup>ème</sup> LIGNE en association à la NorA ou en remplacement: GRADE 2B
- DOBUTAMINE 2<sup>ème</sup> LIGNE en association à la NorA: GRADE 1C
- En cas de défaillance cardiaque ou persistance des signes d'hypoperfusion périphérique
- DOPAMINE: Non recommandée GRADE 2C
- VASOPRESSINE en ajout à la NorA: UNGRADED

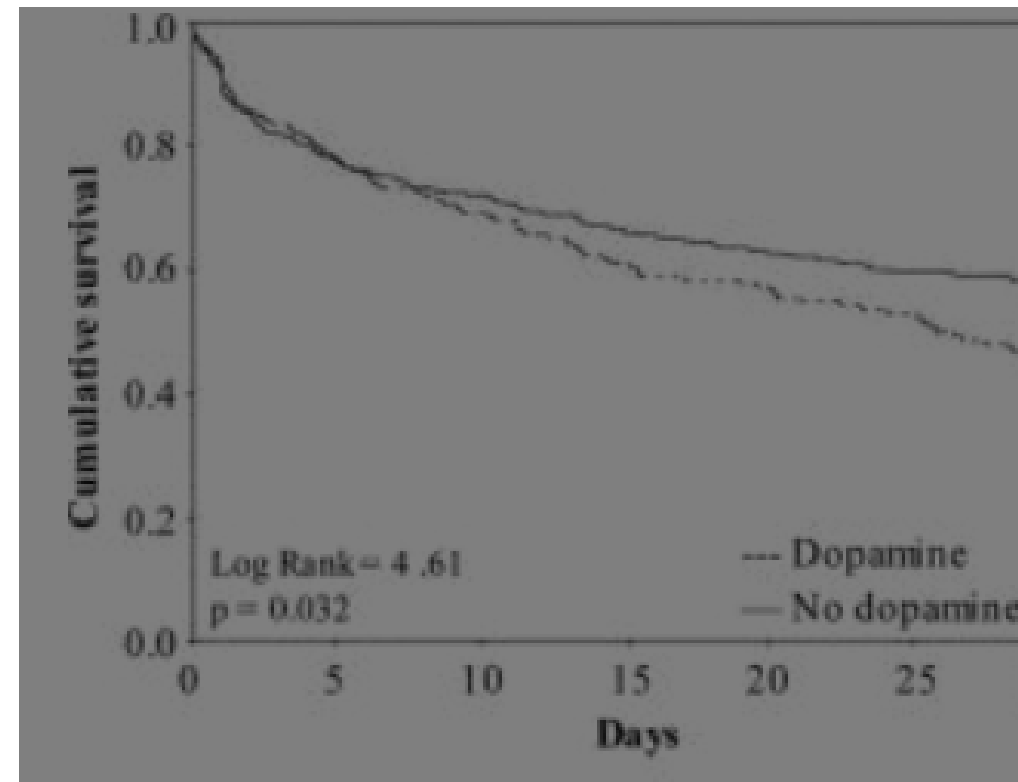


# 1<sup>ère</sup> ligne Noradrénaline > Dopamine

*Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):589-97.*

*Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study.*

- ETUDE OBSERVATIONNELLE
- Survie moindre dans le bras Dopamine chez les patients en état de choc



[N Engl J Med. 2010 Mar 4;362\(9\):779-89. doi: 10.1056/NEJMoa0907118.](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907118)

*Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock SOAP II Investigator*

- Etude randomisée phase 3 avec 1679 patients
- Absence de différence de mortalité - Plus d'effets secondaires dans le bras Dopamine

**Table 2. Mortality Rates.\***

Time Period	Dopamine	Norepinephrine	Odds Ratio (95% CI)†	P Value
	<i>percent mortality</i>			
During stay in intensive care unit	50.2	45.9	1.19 (0.98–1.44)	0.07
During hospital stay	59.4	56.6	1.12 (0.92–1.37)	0.24
At 28 days	52.5	48.5	1.17 (0.97–1.42)	0.10
At 6 mo	63.8	62.9	1.06 (0.86–1.31)	0.71
At 12 mo	65.9	63.0	1.15 (0.91–1.46)	0.34

**Table 3. Secondary Outcomes and Adverse Events.\***

Variable	Dopamine (N = 858)	Norepinephrine (N = 821)	P Value
<b>Adverse events</b>			
Arrhythmias — no. (%)	207 (24.1)	102 (12.4)	<0.001
Atrial fibrillation	176 (20.5)	90 (11.0)	
Ventricular tachycardia	21 (2.4)	8 (1.0)	
Ventricular fibrillation	10 (1.2)	4 (0.5)	

*J Intensive Care Med 2011*

*Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE.*

*Norepinephrine or dopamine for septic shock: a systematic review of randomized clinical trials*

- Mortalité à J28 plus faible avec NorA vs Dopamine RR: 0,91 (95% CI 0,83 – 0,99)  $p=0,028$
- Moins de trouble du rythme dans le bras NorAdré RR: 0,43 (95% 0,26 – 0,69)  $p \leq 0,001$

*Crit Care Med 2012*

*De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J-L.*

*Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta analysis.*

- Risque de décès plus élevé dans le bras dopamine vs Noradrénaline
- RR: 1,10 (1,01 – 1,20) p= 0,035
- Moins de TDR dans le bras NorA RR: 2,34 (IC 1,46 – 3,77) p= 0,001

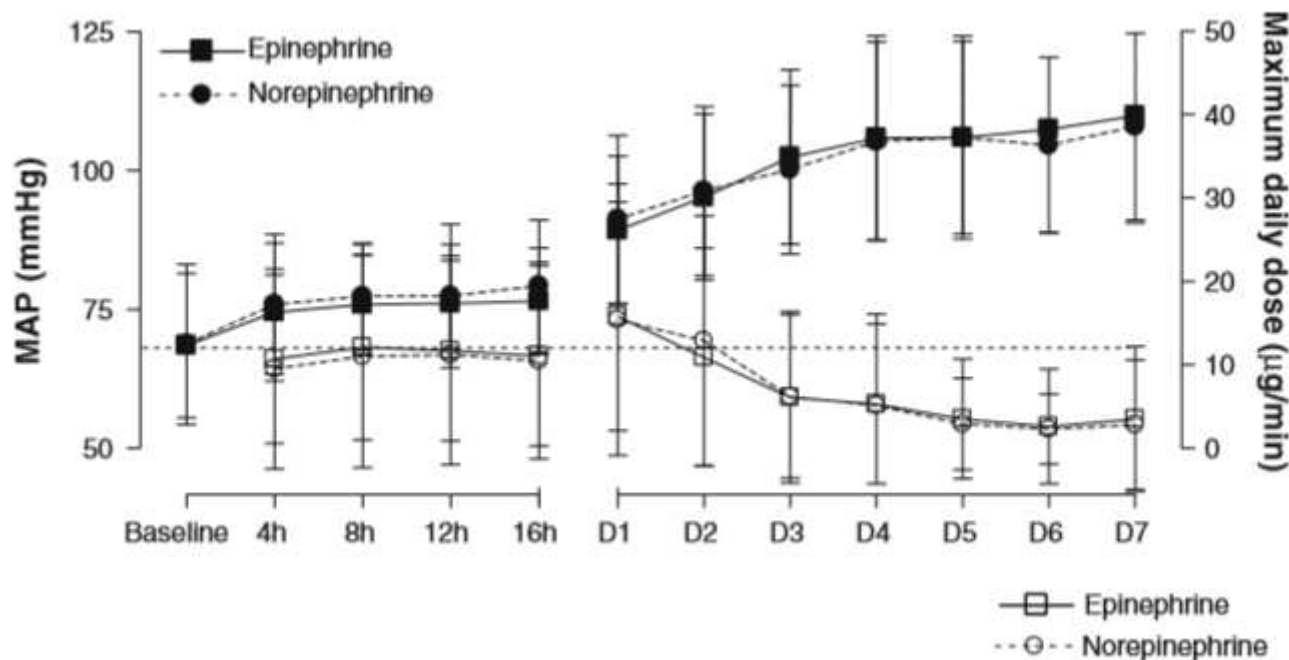
# 1<sup>ère</sup> ligne Noradrénaline / Adrénaline

[Intensive Care Med, 34 \(12\) \(2008\), pp. 2226–2234](#)

[J.A. Myburgh, A. Higgins, A. Jovanovska, et al.](#)

[A comparaison of epinephrine and norépinephrine in critically ill patients](#)

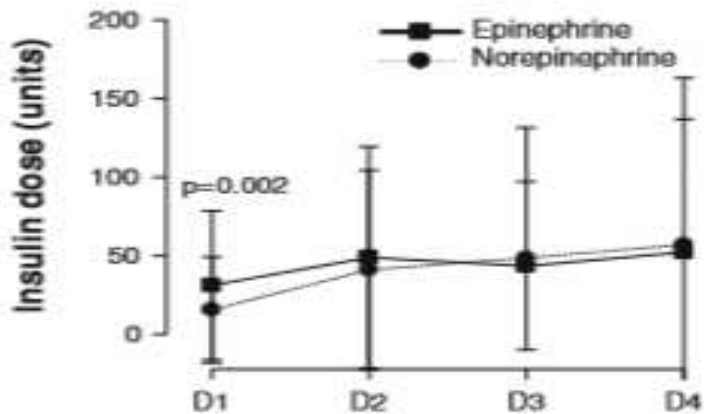
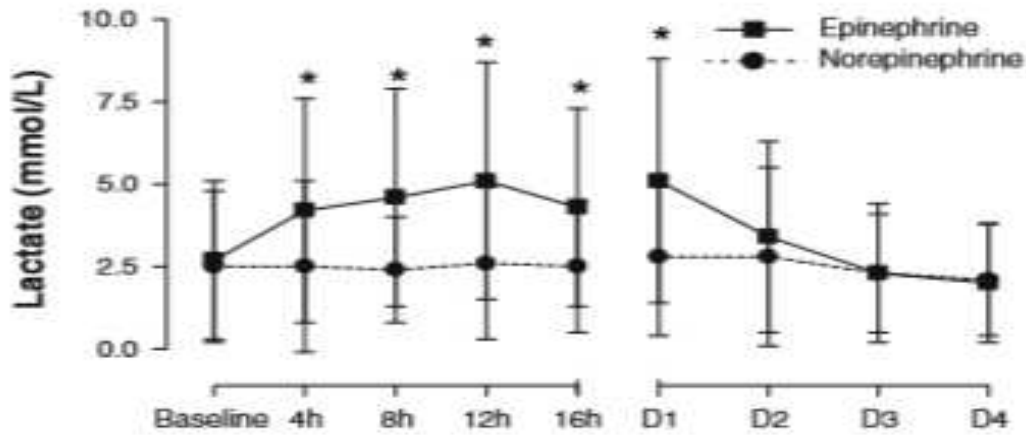
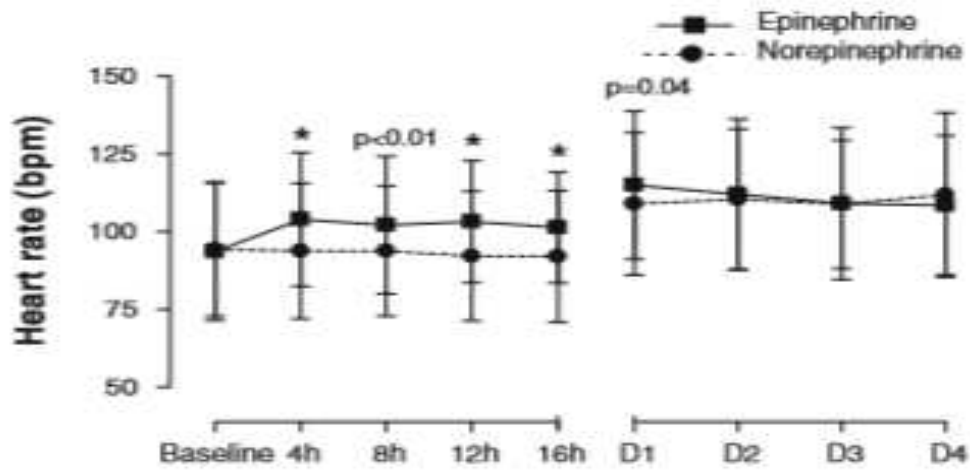
- Pas de différence en terme d'objectif tensionnel



- Pas de différence en terme de mortalité à J28 et J90

**Table 2** Outcomes

Variables	Epinephrine	Norepinephrine	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>
<b>All patients</b>					
Time to achievement of MAP goal (h)	35.1 (13.8–70.4)	40.0 (14.5–120)	0.88	0.69–1.12	0.26
Day 28 mortality	31/138 (22.5)	36/138 (26.1)	0.86	0.57–1.31	0.48
Day 90 mortality	41/135 (30.4)	46/134 (34.3)	0.88	0.63–1.25	0.49
<b>Patients with severe sepsis</b>					
Time to achievement of MAP goal (h)	35.1 (16.7–75)	50.5 (18.2–127)	0.81	0.59–1.12	0.18
Day 28 mortality	17/76 (22.4)	24/82 (29.3)	0.76	0.45–1.31	0.32
Day 90 mortality	23/74 (31.1)	30/82 (36.6)	0.85	0.53–1.32	0.47
<b>Patients with acute circulatory failure</b>					
Time to achievement of MAP goal (h)	38.6 (18.0–85.7)	40.0 (15.1–122.8)	0.89	0.62–1.27	0.49
Day 28 mortality	15/64 (23.4)	17/63 (27.0)	0.87	0.48–1.58	0.65
Day 90 mortality	20/62 (32.3)	25/61 (41.0)	0.78	0.49–1.28	0.32



Plus d'effet 2<sup>nd</sup> dans le bras Adréna

- Tachycardie
- effet métabolique

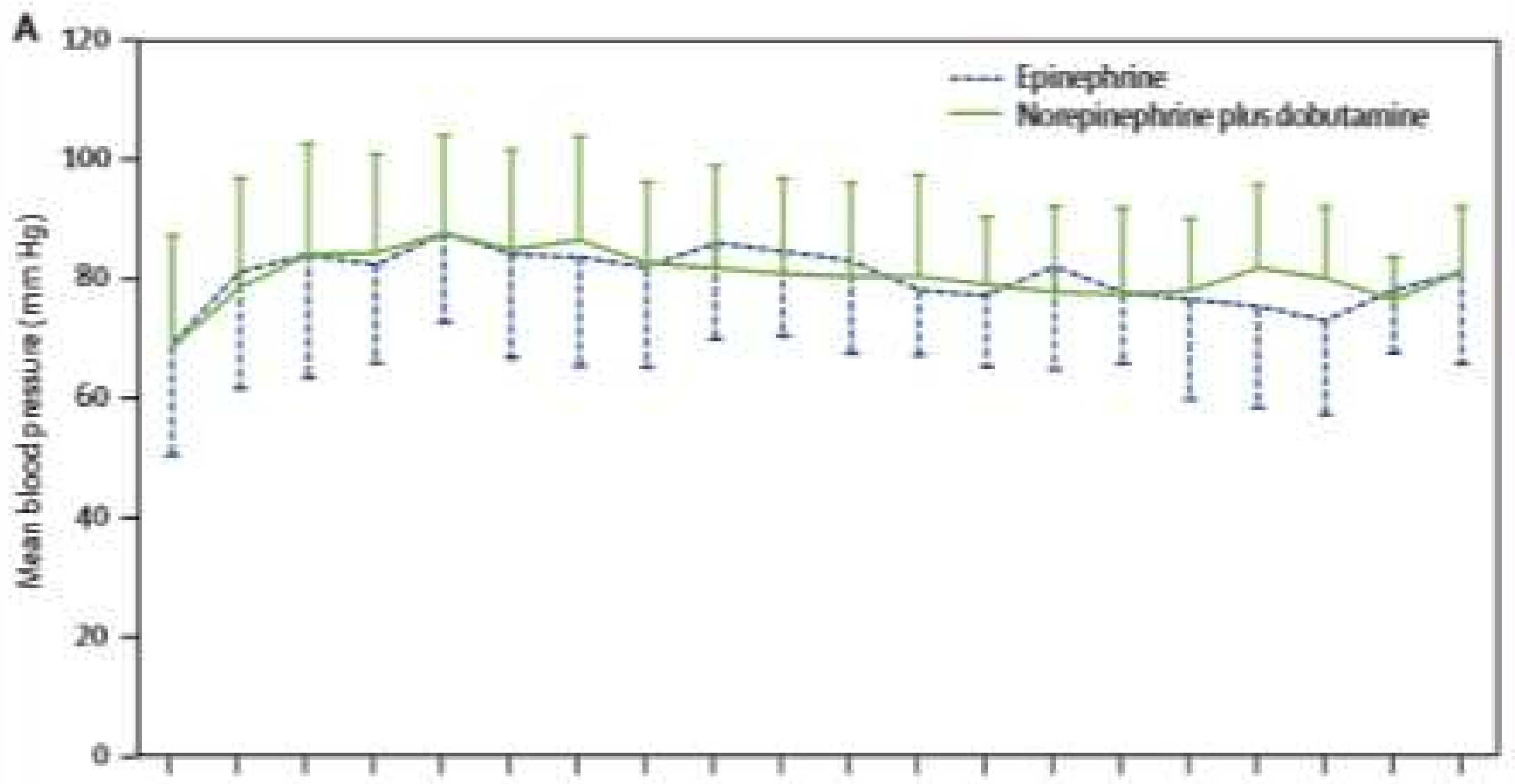
# 2<sup>ème</sup> ligne Dobu + Nora / Adré

[Lancet, 370 \(9588\) \(2007\)](#)

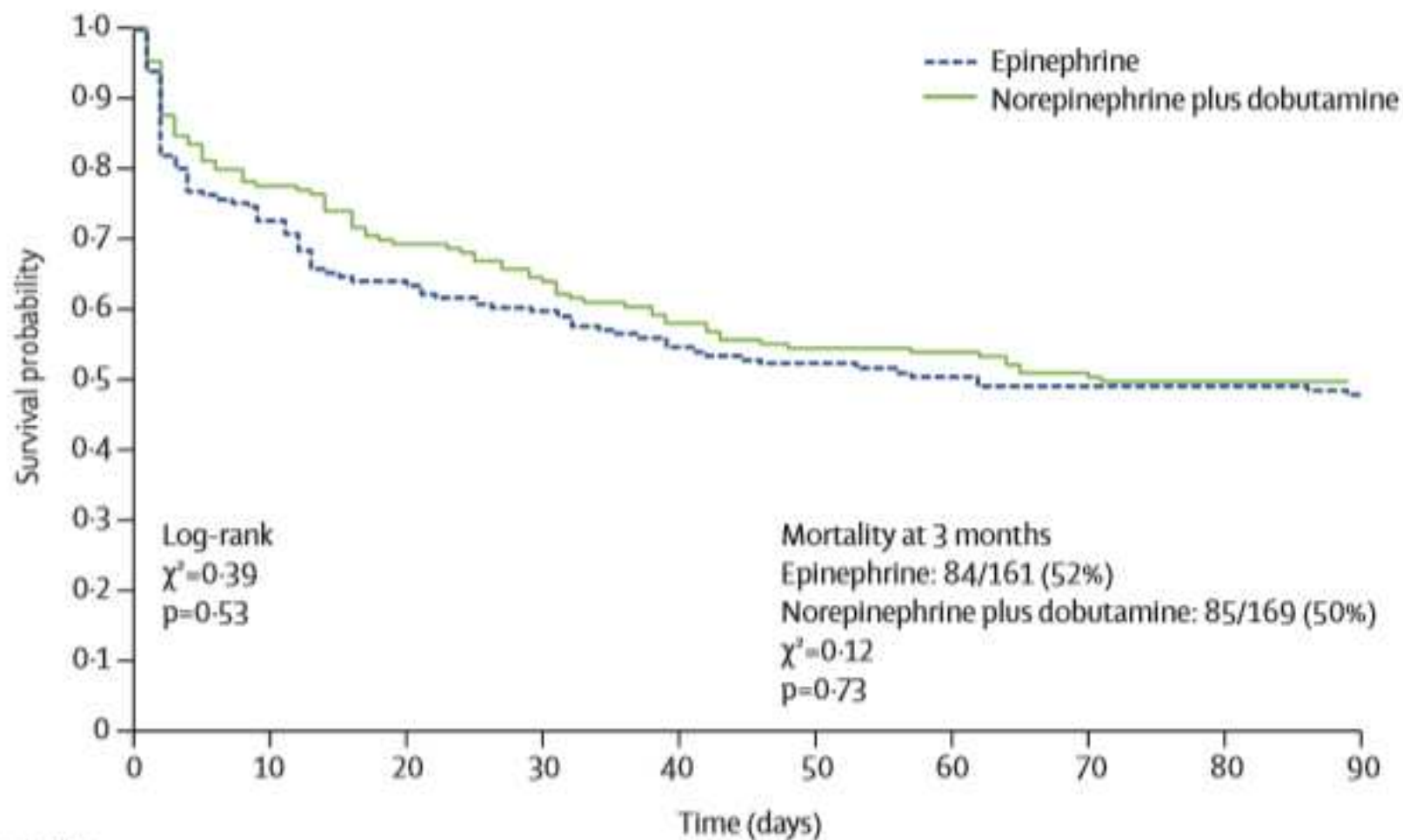
*D. Annane, P. Vignon, A. Renault, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial*

- Absence de différence d'efficacité (objectif tensionnel, durée VM, durée du traitement vasopresseur), sécurité, (fréquence des évènements indésirables) et de mortalité J90.





La pression artérielle augmente de façon similaire dans les 2 bras



Number at risk		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Epinephrine	161	117	102	96	88	84	81	79	79	74	
Norepinephrine plus dobutamine	169	131	117	108	98	92	91	85	84	84	

Pas de différence de survie jusqu'à J90 dans les 2 bras

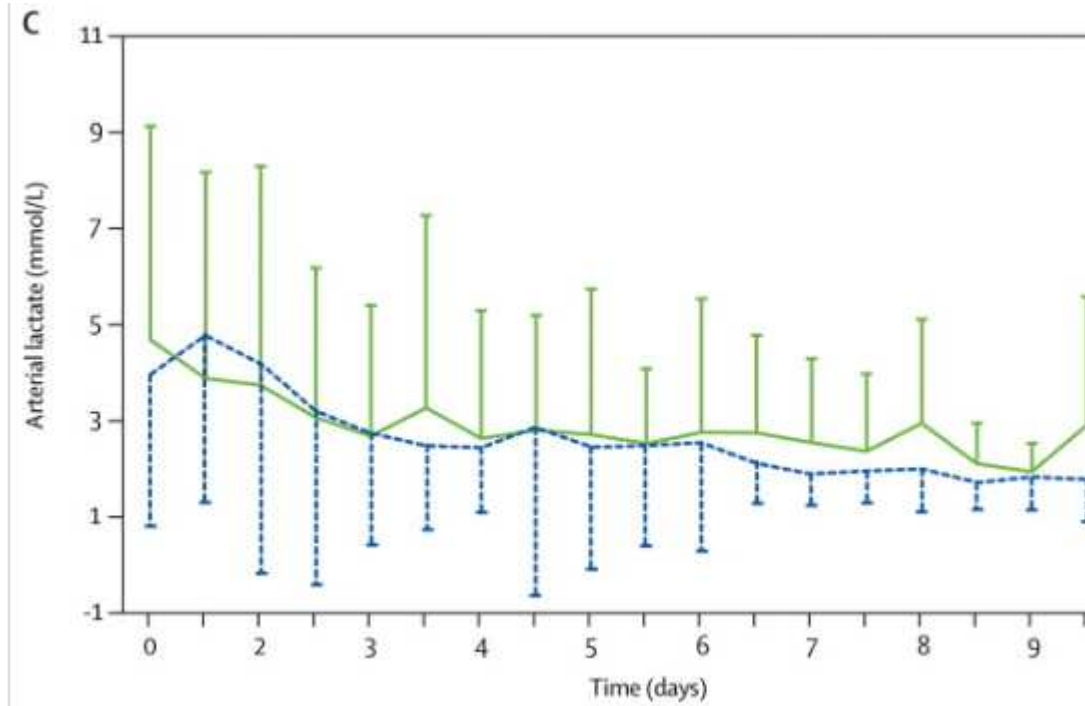
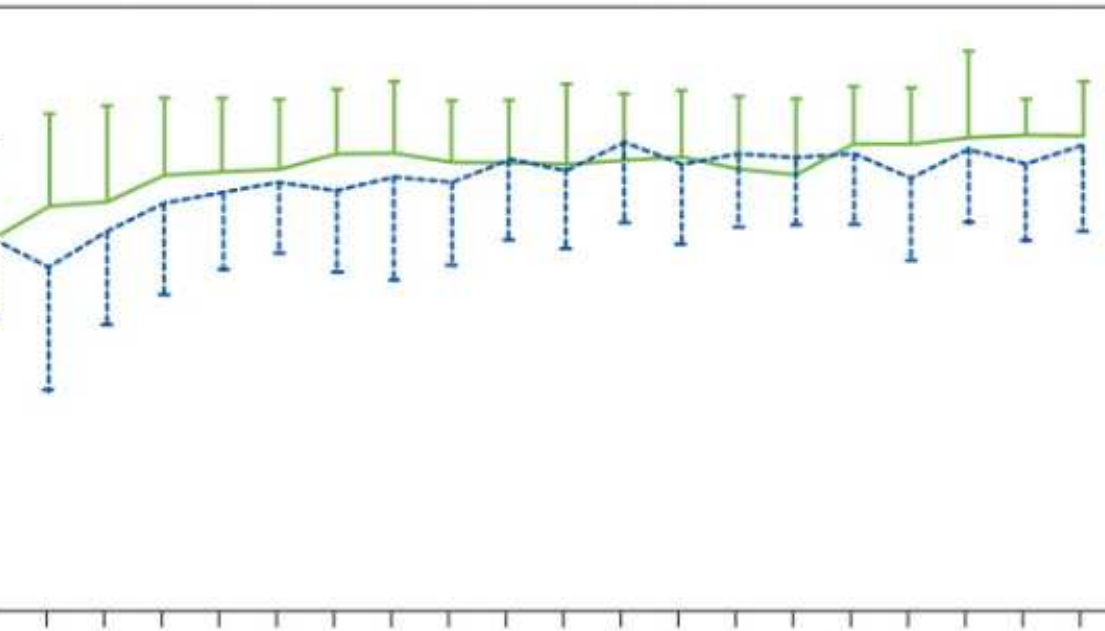
Table 6.

## Serious adverse events

	Overall (n=330)	Epinephrine (n=161)	Norepinephrine plus dobutamine (n=169)
<b>During catecholamine infusion</b>			
Supraventricular tachycardia >150 bpm	41 (12%)	19 (12%)	22 (13%)
Ventricular arrhythmias	20 (6%)	12 (7%)	8 (5%)
Acute coronary event	8 (2%)	5 (3%)	3 (2%)
Limb ischaemia	8 (2%)	2 (1%)	6 (4%)
Stroke	4 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
Central nervous system bleeding	3 (0.9%)	3 (2%)	0 (0%)
<b>After catecholamine infusion</b>			
Arrhythmias	13 (4%)	6 (4%)	7 (4%)
Stroke	4 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
Other neurological sequelae	2 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Others	6 (2%)	3 (2%)	3 (2%)

de différence dans la survenue d'évènement indésirable: arythmie, évènement ischémique  
iaque, cérébral

# EFFET METABOLIQUE DE L'ADRENALINE



artériel significativement plus bas dans le bras Adrénaline à J1 ( $p < 0,0001$ ), J2 ( $p = 0,0008$ ), J3 ( $p = 0,0019$ ), J4 ( $p = 0,0003$ )  
lactate artériel significativement plus élevé dans le bras Adrénaline J1 ( $p = 0,0003$ )

Pose le problème du suivi du patient

# VASOPRESSINE – ADH

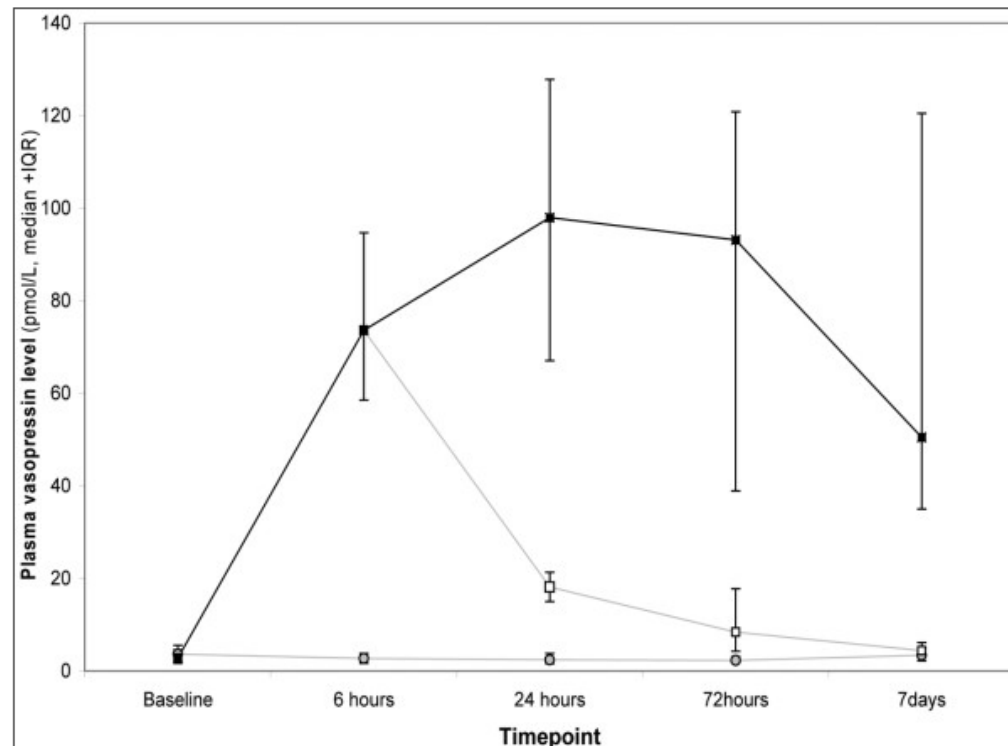
- Hormone endogène synthétisée par l'hypothalamus sécrétée par l'hypophyse
- Action anti diurétique, vasoconstrictrice
- Stimulation des récepteurs AVPR, inhibition de la sécrétion de NO
- Utilisé en perfusion continue faible dose 0,01 et 0,04 U/min
- Pas de bolus pas de forte dose, pas de titration
- Rationnel utilisation:  
Taux endogène de vasopressine durant le choc septique effondré  
Faible dose de vasopressine augmente la pression artérielle
- Effet 2<sup>nd</sup>: ischémie mésentérique, myocardique, cutané, hyponatrémie

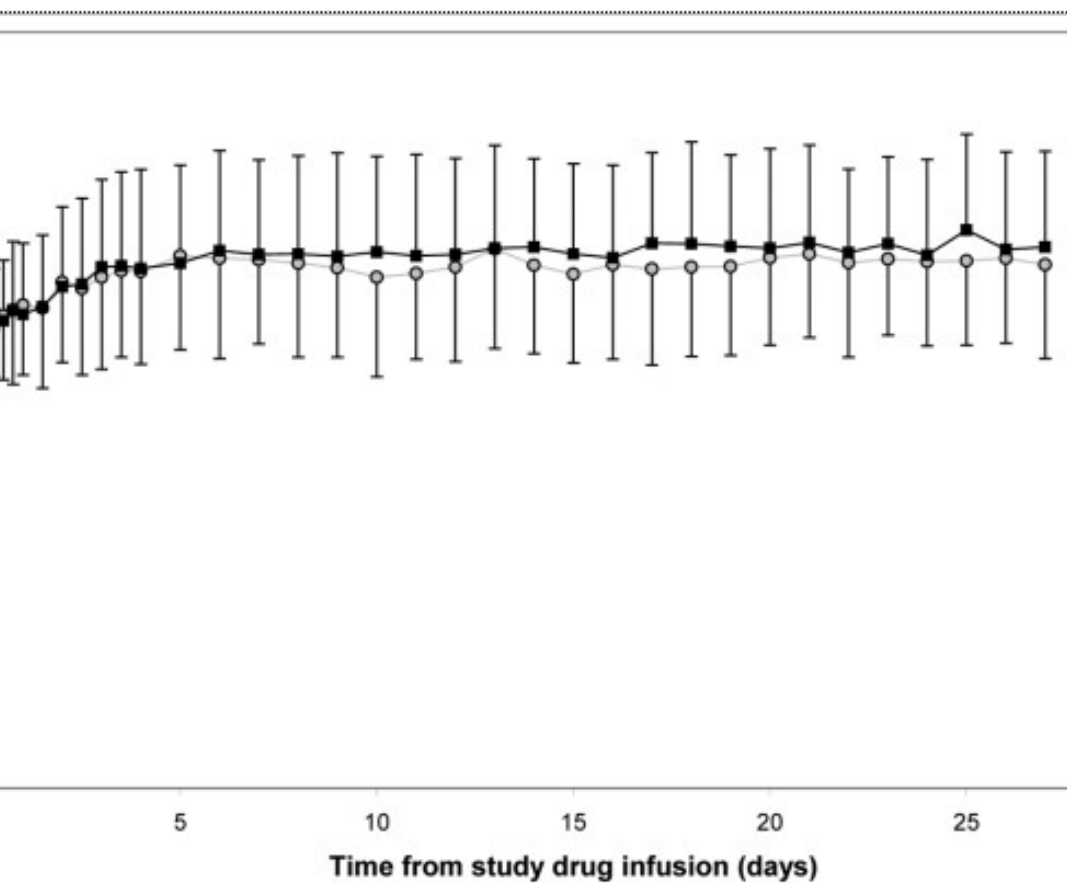
[N Engl J Med, 358 \(2008\)](#)

*J.A. Russell, K.R. Walley, J. Singer, et al.*

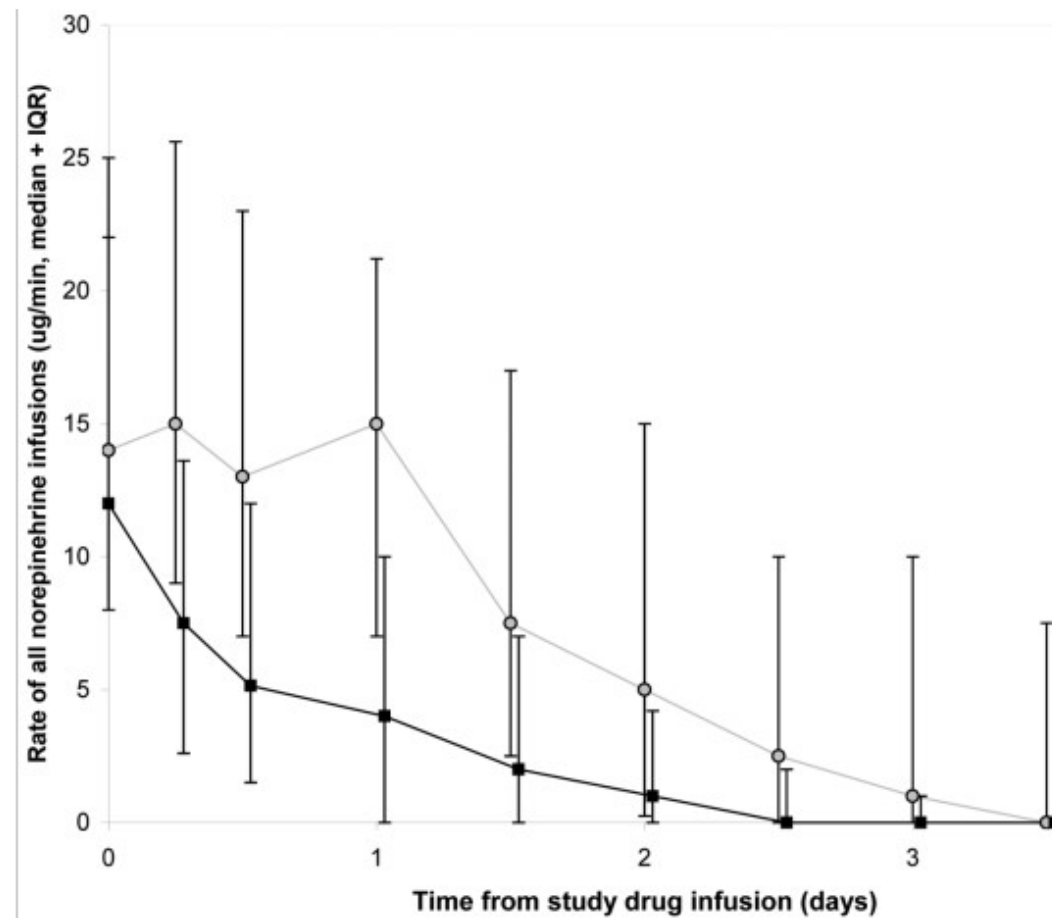
*VASST Investigators: vasopressin versus norépinephrine infusion in patients with septic shock*

- Diminution du taux de Vasopressine dans le choc septique
- De façon durable 7j
- Par vidange de l'hypophyse et par altération des mécanisme de synthèse



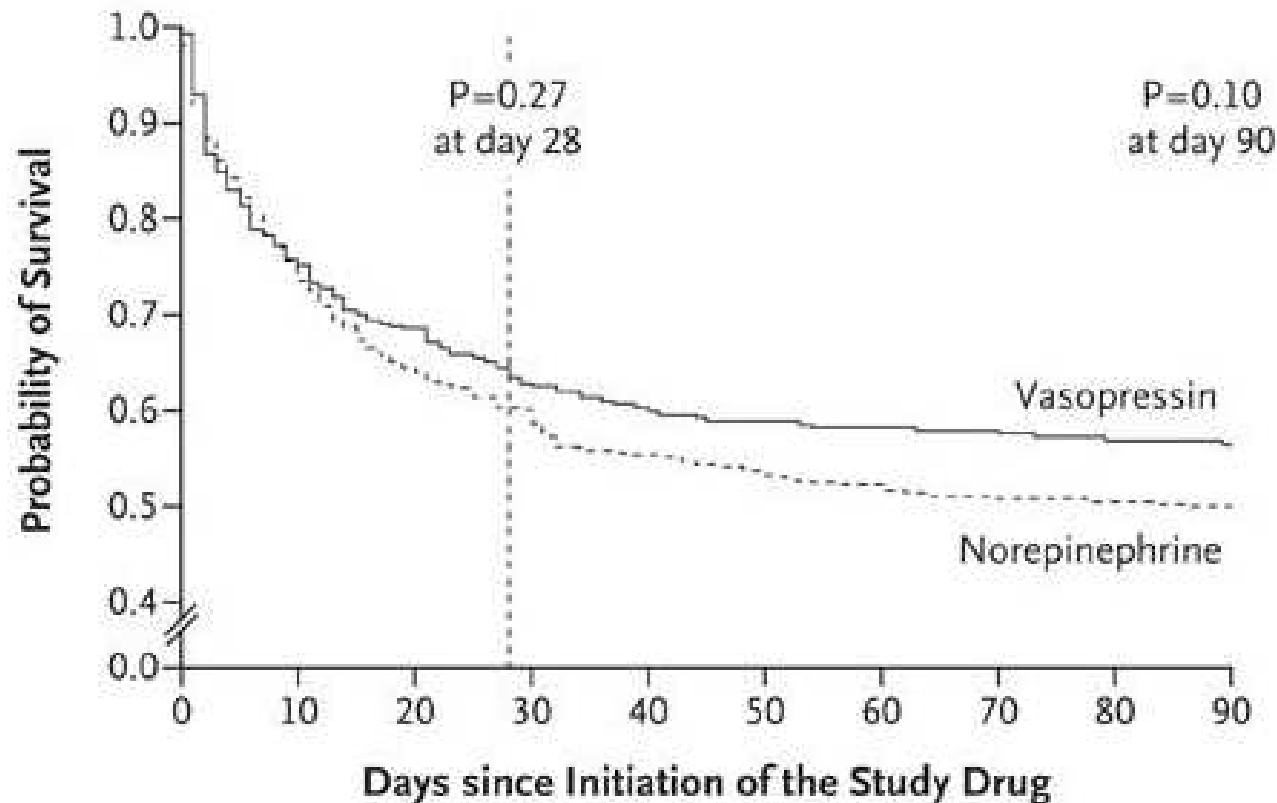


similaire dans les 2 bras



Vasopressine faible dose permet une décroissance ra  
de la noradrénaline

- L'ajout de Vasopressine faible dose à la NorA ne permet pas de diminuer la mortalité chez les patients ayant un choc septique sévère à J28 et J90.



**No. at Risk**

Vasopressin	397	301	272	249	240	234	232	230	226	220
Norepinephrine	382	289	247	230	212	205	200	194	193	191



- La vasopressine peut être utilisé en sécurité
- Il n'existe pas plus d'effets indésirables dans le bras Vasopressine

**Table 3. Serious Adverse Events in Patients Who Had Septic Shock.**

Variable	Norepinephrine Group (N=382)	Vasopressin Group (N=396)	P Value*
	no. (%)		
At least one serious adverse event	40 (10.5)	41 (10.3)	1.00
Acute myocardial infarction or ischemia	7 (1.8)	8 (2.0)	1.00
Cardiac arrest	8 (2.1)	3 (0.8)	0.14
Life-threatening arrhythmia	6 (1.6)	8 (2.0)	0.79
Acute mesenteric ischemia	13 (3.4)	9 (2.3)	0.39
Hyponatremia†	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Digital ischemia	2 (0.5)	8 (2.0)	0.11
Cerebrovascular accident	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Other‡	2 (0.5)	5 (1.3)	0.45