Choc cardiogénique
Inotropes

Pr Levy Bruno
Réanimation Médicale Nancy
Institut du Cœur et des Vaisseaux
Groupe Choc, Inserm

Inotrope idéal dans le choc cardiogénique

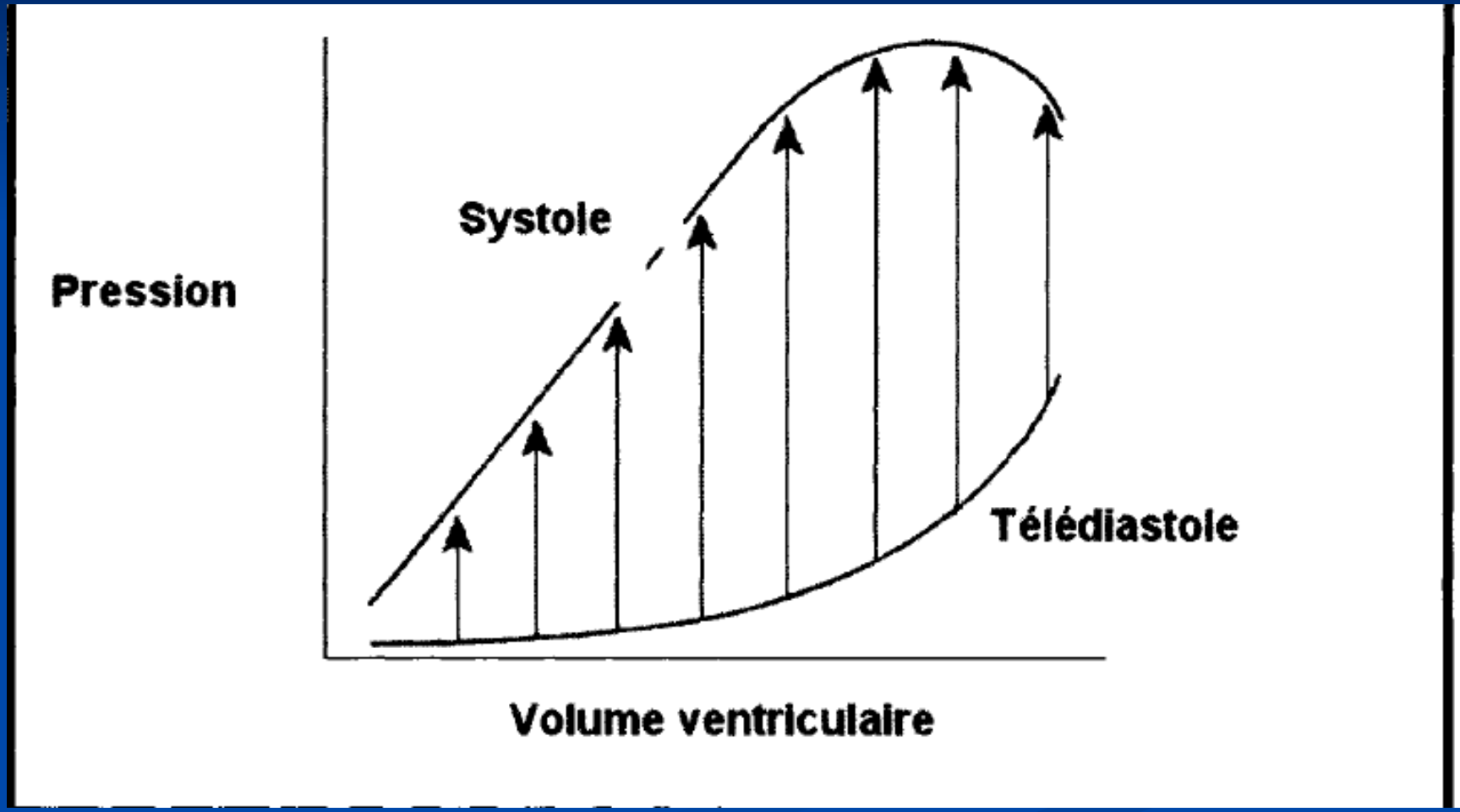
- Pas d'effet hypotenseur
- Pas d'augmentation de la demande en oxygène ni d'effet tachycardisant
- Respect ou "amélioration " des circulations régionales
- Ne pas aggraver la surcharge calcique intramyocytaire (troubles du rythme, tachycardie)
- Efficace en cas de traitement par bêta-bloquants

Attention aux confusions

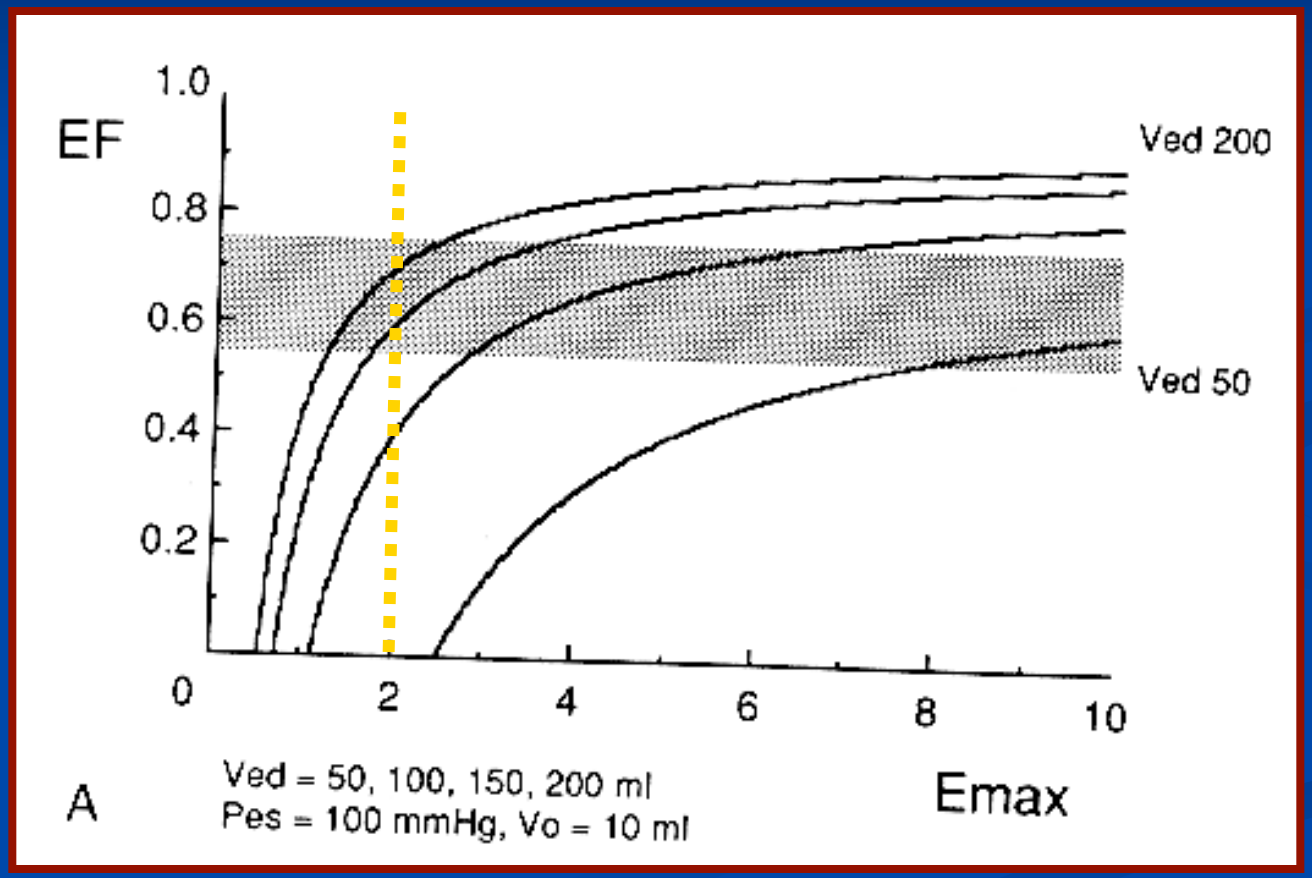
- L'introduction d'un inotrope est justifiée pour augmenter le débit cardiaque
- Mais ne pas oublier la physiologie

Determinants of cardiac output
Myocyte stretch
Changes in venous return
Changes in plasma volume
Contractility
Sympathetic tone
Circulating catecholamines
Exogenous inotropes
Heart rate
Sympathetic and parasympathetic tone
Circulating catecholamines
Exogenous drugs with chronotropic effects

Le cœur a besoin de volume



Surtout si il est défaillant

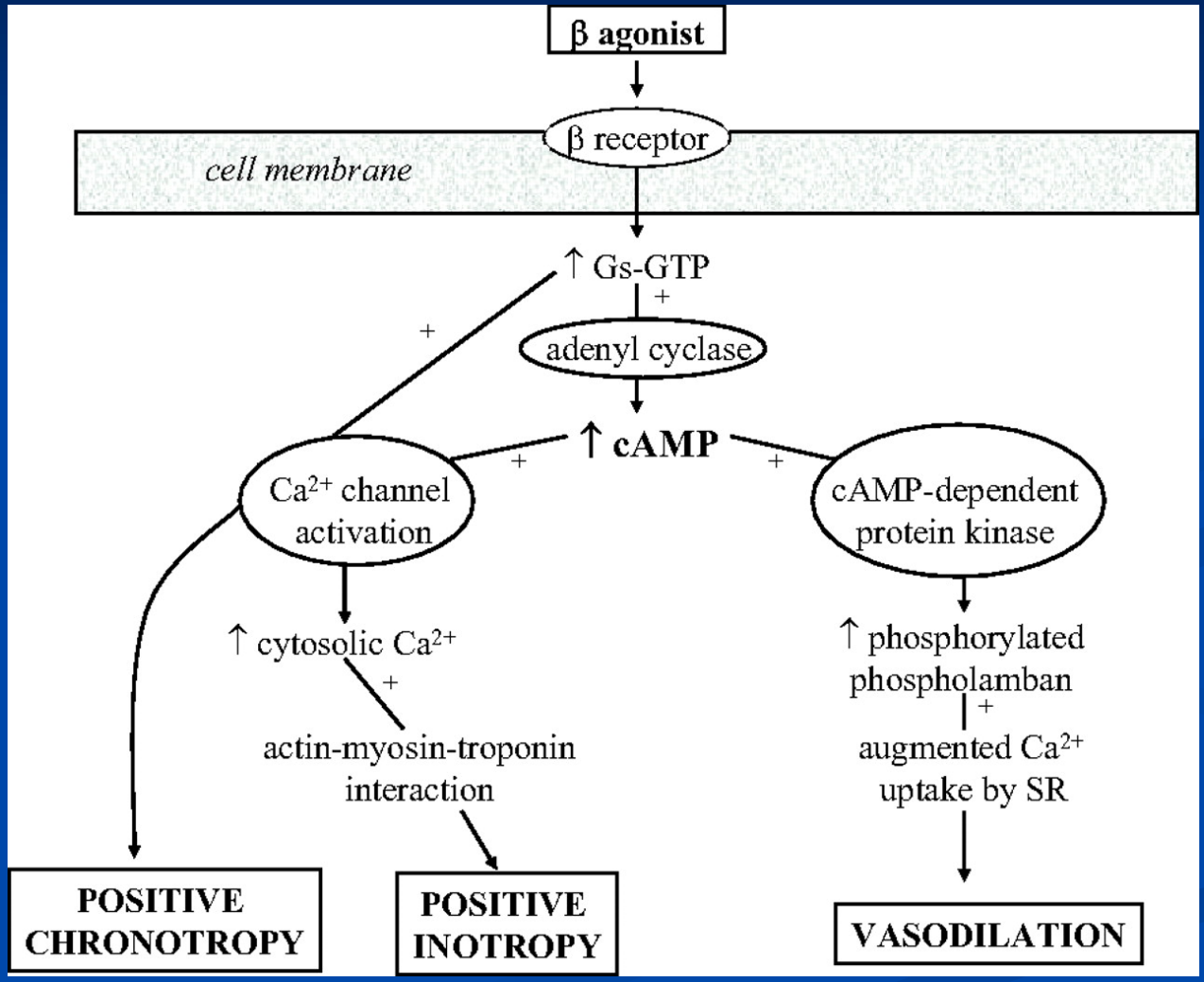


Robotham J, Anesthesiology, 1991;74:172-183

Thérapeutique hémodynamique du choc

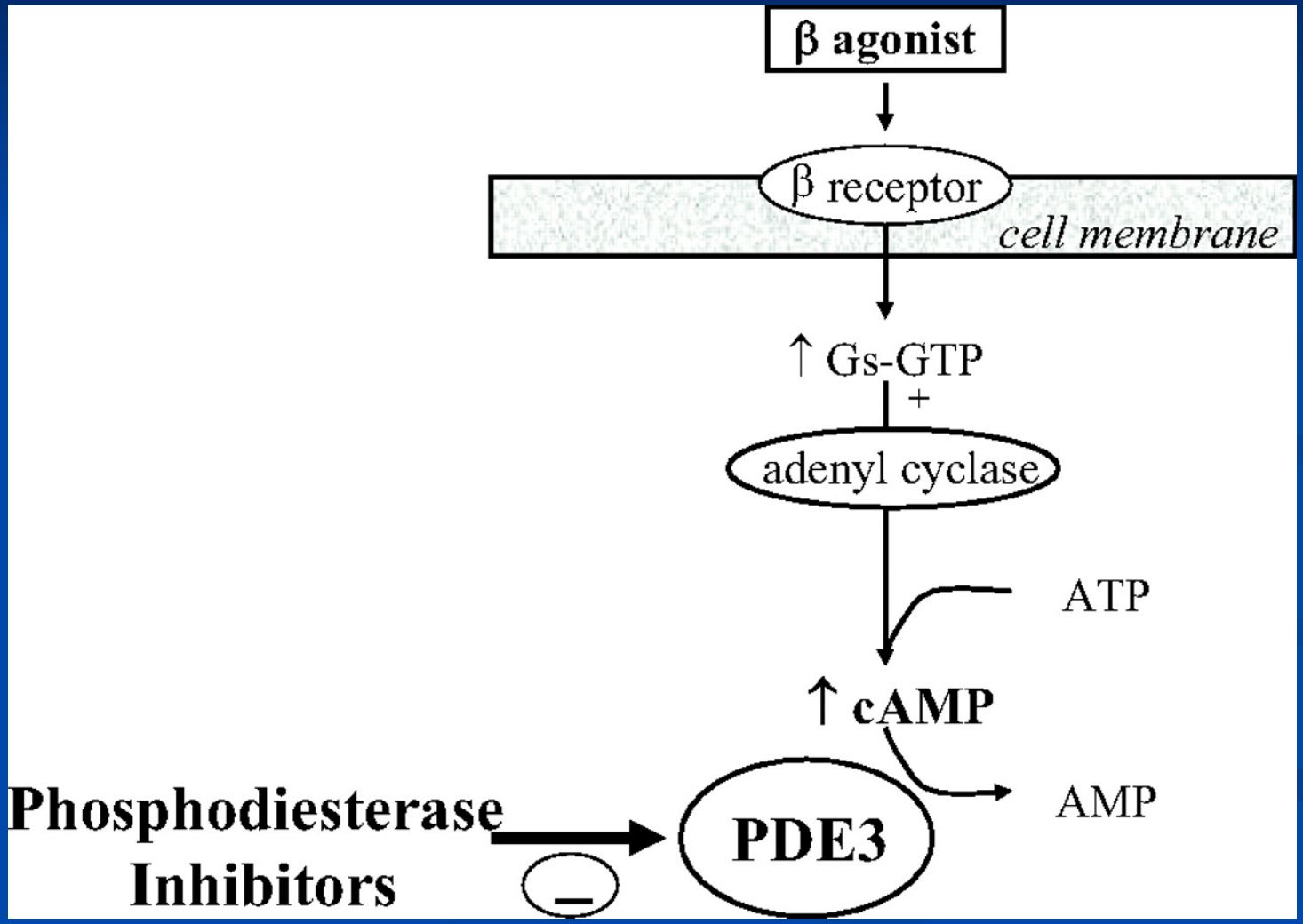
- Trois cibles
  - Hypovolémie : expansion volémique/vasopresseurs
  - Défaillance vasculaire, mécanisme ubiquitaire
    - Vasopresseurs purs : phénylephrine, vasopressine
    - Inopresseurs : dopamine, adrénaline, noradrénaline
  - Défaillance cardiaque
    - Inotropes : dobutamine, levosimendan, IPDE
    - Inopresseurs : adrénaline, noradrénaline

Mécanismes d'action des bêta-1 agonistes

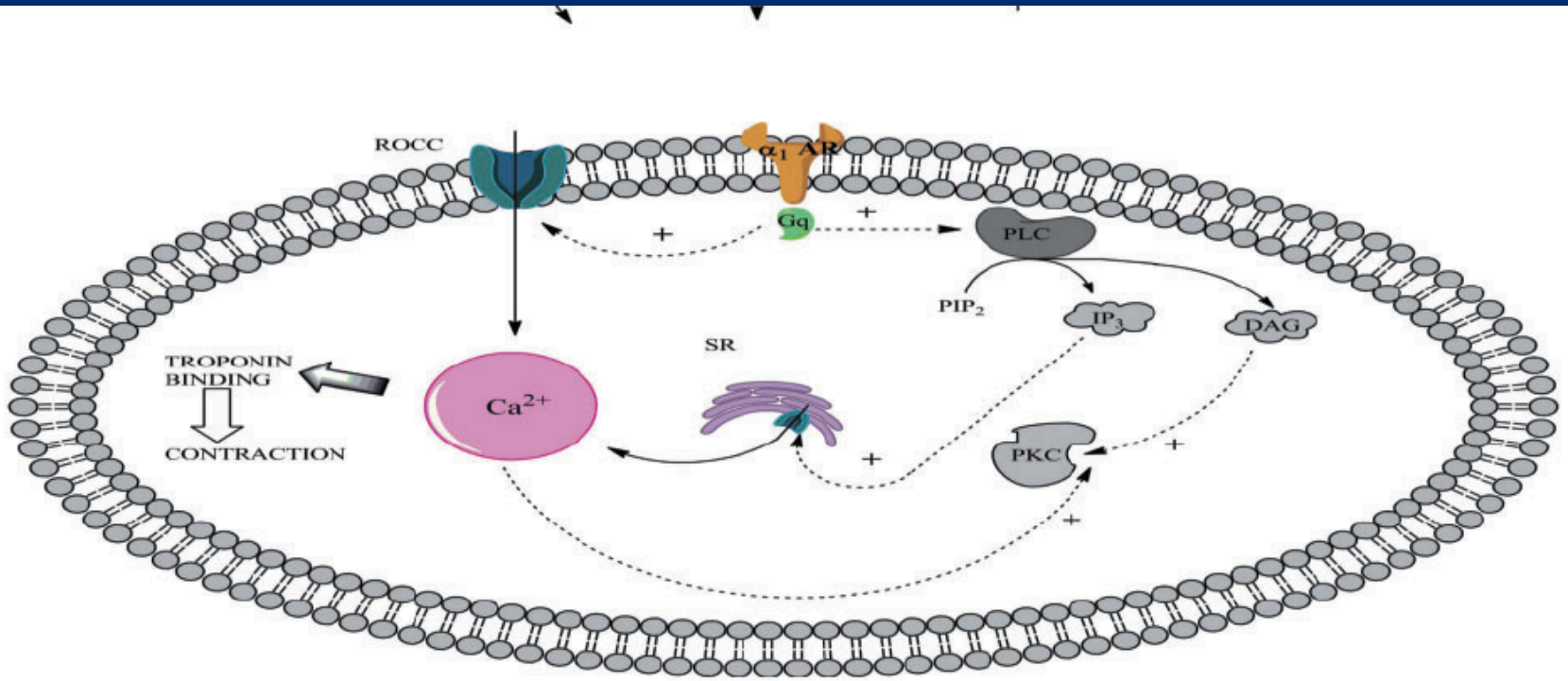


Overgaard C, Džavík V. Circulation 2008;118:1047-1056

Mécanismes d'action des IPDE



La stimulation alpha induit un effet inotrope



La stimulation alpha induit une libération de calcium de 15% // à la stimulation bêta-1

Levosimendan

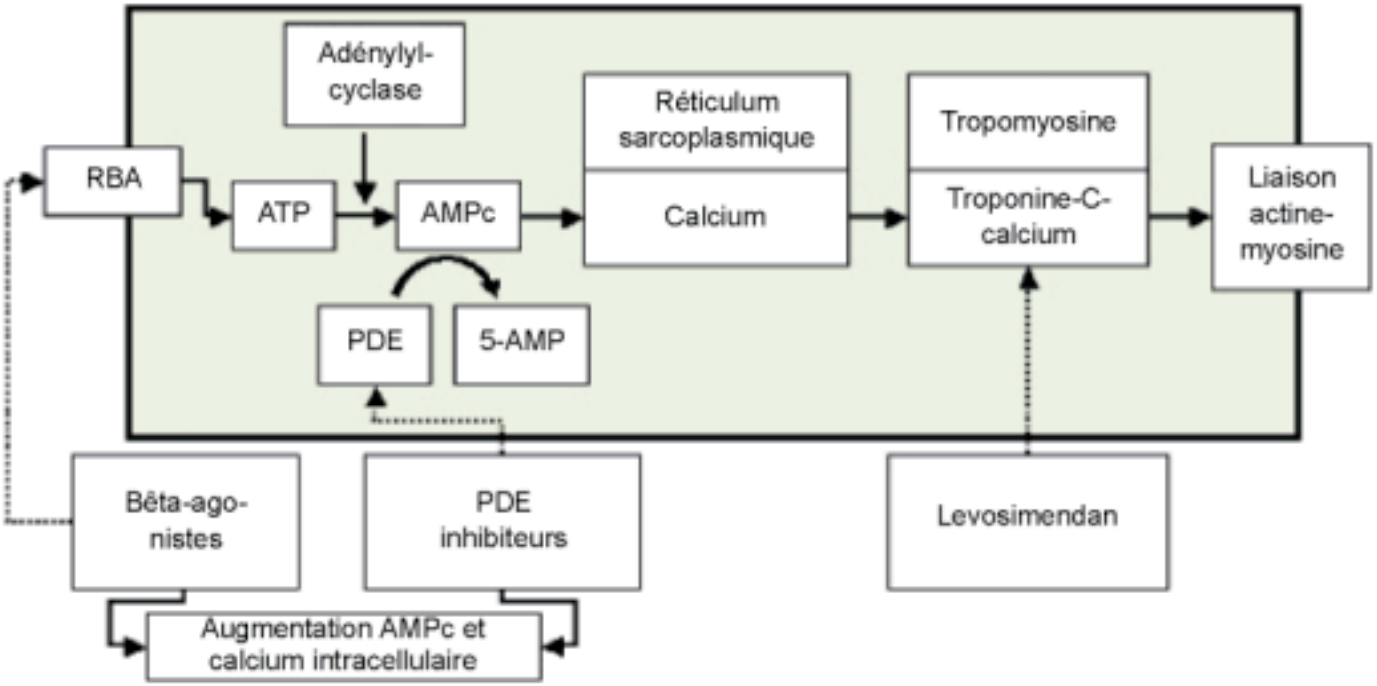


Figure 1. Mécanismes d'action des agents inotropes positifs dans le cardiomyocyte

La stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques (RBA) entraîne l'activation de l'adénylyl-cyclase, produisant une élévation des taux cellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). Les inhibiteurs des phosphodiestérases produisent également une élévation de l'AMPc en inhibant sa dégradation. L'augmentation de l'AMPc entraîne secondairement une élévation du calcium intracytosolique à partir du réticulum sarcoplasmique et améliore ainsi la contractilité myocardique. Le levosimendan est un sensibilisateur calcique qui stabilise la liaison de la troponine C au calcium pendant la contraction, favorisant ainsi la liaison entre l'actine et la myosine au niveau des myofibrilles, produisant un effet inotrope positif.
PDE : phosphodiestérase.

Catecholamine induced cardiomyopathy

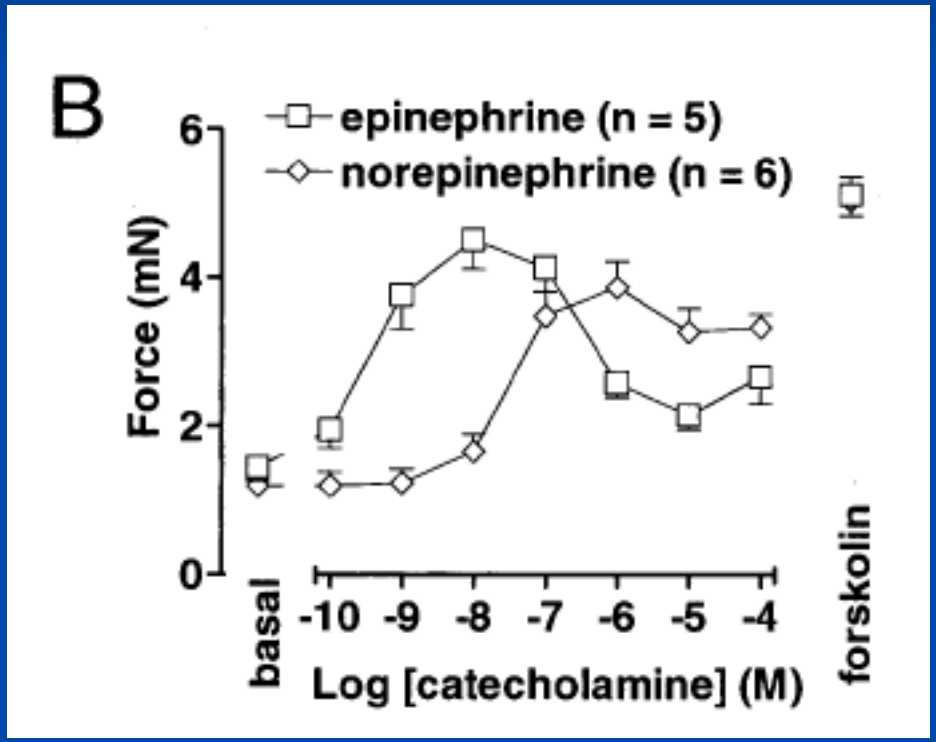
- Pheochromocytoma, acute emotional stress, intracranial bleeding, head trauma, ischemic stoke.
- Acute medical illness including sepsis.
- Exogenous catecholergic agents
  - inhaled beta-agonist, epinephrine, amphetamines, cocaine

Mechanisms

- Stimulation of adrenoreceptor in the myocardium
  - Local release of NE by sympathic nerve terminal directly innervating the myocardium+++
  - Diffusion of circulating catecholamine from the coronary circulation
  - Differential effects of NE and E
    - NE is inotropic and lusitropic at low and high concentrations
    - E increases inotropism at low concentration and decreases it at high concentration
    - Explained by a different action on beta-2 receptor
      - Both Gs and Gi Pathways are stimulated by E and only Gs by NE

Epinephrine Activates Both G_s and G_i Pathways, but Norepinephrine Activates Only the G_s Pathway through Human β_2-Adrenoceptors Overexpressed in Mouse Heart

Jürgen F. Heubach, Ursula Ravens, and Alberto J. Kaumann



- Inhibition des effets inotropes de l'adrénaline par la noradrénaline
- (attention aux associations)

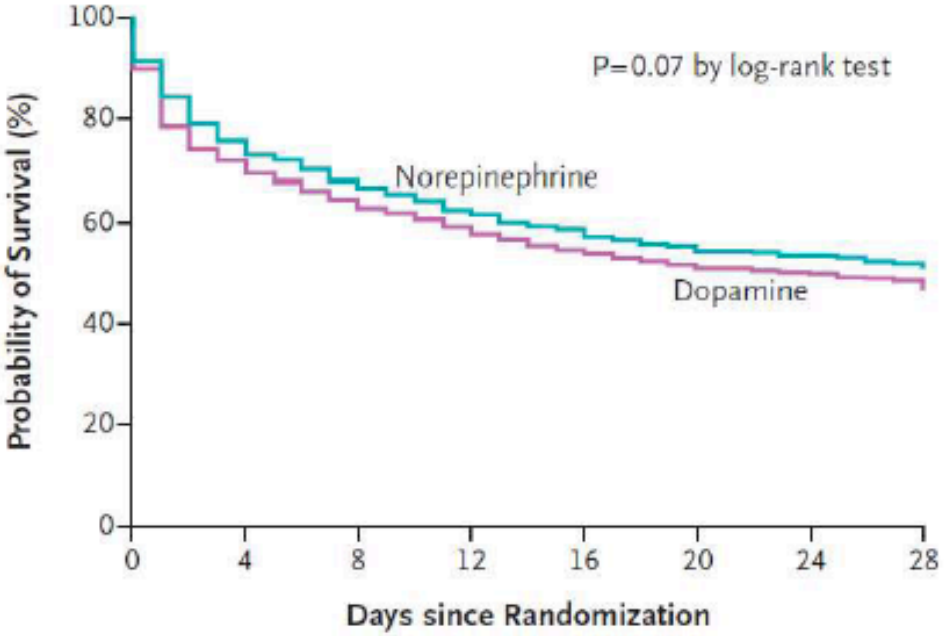
Not only adrenoreceptor binding

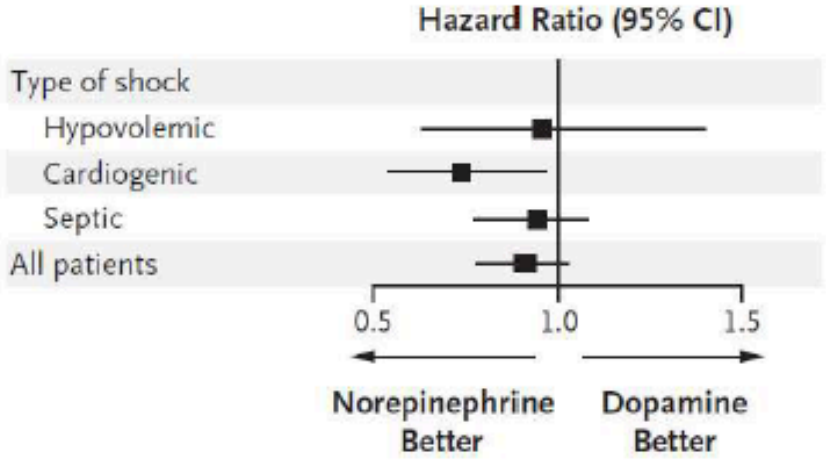
- Catecholamine induced deleterious effects through oxidative mechanisms
  - Oxydation leads to aminochromes and free radical production
  - Intracellular calcium overload
  - Myocardial cell damage (contraction band necrosis)

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*

N ENGL J MED 362;9 NEJM.ORG MARCH 4, 2010





Relation récepteur-effet

Adrenoceptor	α		β		
Subtypes	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Subclasses	α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}	α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}	n/a		
Principal Gα-signalling protein	$G_{q/11}$	$G_{i/o}$	G_s		
Second messengers	PLC/DAG/IP_3/ PKC	AC/cAMP/PKA (inhibits)	AC/cAMP/PKA (stimulates)		
Affinity for catecholamines	Ad = NAd	Ad > NAd	Ad < NAd	Ad > NAd	Ad = NAd
Adrenoceptor subtype in myocardium and effect of agonism	α_{1A} ↑ $[Ca^{2+}]_i$	None. Pre-synaptic α_{2A} ↓ $[Ca^{2+}]_i$	Predominantly β_1 and some β_2 ↑ $[Ca^{2+}]_i$		
Adrenoceptor subtype in vascular smooth muscle cells and effect of agonism	$\alpha_1 >> \alpha_2$ Primarily α_{1A} in arteries ↑ $[Ca^{2+}]_i$ vasoconstriction		$\beta_2 >> \beta_1$ β_3 role unknown ↓ $[Ca^{2+}]_i$ vasorelaxation		
Adrenoceptor subtype in vascular endothelium and effect of agonism	n/a	α_{2A} NO release vasorelaxation	β_2 NO release vasorelaxation (β_3 role unknown)		

Catécholamines

	α	β 1	β 2
Dopamine	+	++	
Dobutamine	+	+++	+
Adrénaline	+++	++	++
Noradrénaline	+++	+	

Effet alpha : vasoconstriction
Effet bêta 1 : inotropisme
Effet bêta 2 : vasodilatation

La vision classique

	PA	Fréquence cardiaque	Débit cardiaque
adrénaline	↗	↗↗	↗↗
dobutamine	→	↗	↗↗
dopamine	↗	↗↗	↗
noradrénaline	↗↗	→	↗

Combined Hemodynamic Effects of Dopamine and Dobutamine in Cardiogenic Shock

C. Richard, M.D., J. L. Ricome, M.D., A. Rimailho, M.D.,
G. Bottineau, M.D., and P. Auzepy, M.D.

	Dopamine, 15 μg/kg/min		Dobutamine, 15 μg/kg/min		Dopamine-dobutamine, each 7.5 μg/kg/min	
	0	30	0	30	0	30
MAP (mm Hg)	58 ± 4.6	77 ± 5.7†	59 ± 5.3	60 ± 4	60 ± 6	72 ± 5.7†
SAR (mm Hg/l/min/m^2)	28 ± 3.5	27 ± 3.1*	29 ± 3.6	22 ± 2.1	30 ± 5	28 ± 2.8*

Combined Hemodynamic Effects of Dopamine and Dobutamine in Cardiogenic Shock

C. Richard, M.D., J. L. Ricome, M.D., A. Rimailho, M.D.,
G. Bottineau, M.D., and P. Auzepy, M.D.

	Dopamine, 15 μg/kg/min		Dobutamine, 15 μg/kg/min		Dopamine-dobutamine, each 7.5 μg/kg/min		
	0	30	0	30	0	30	*p*
CI (l/mn/m^2)	1.8 ± 0.1	2.6 ± 0.4	1.9 ± 0.1	2.4 ± 0.2	1.8 ± 0.1	2.3 ± 0.2	NS
SI (ml/beat/m^2)	20 ± 1.3	25 ± 4	20 ± 2	24 ± 2.6	18 ± 1.4	23 ± 2.7	NS
LVSWI (g-m/m^2)	13 ± 2	20 ± 5	13 ± 2	17 ± 3	11 ± 2	18 ± 3	NS
HR (beats/min)	96 ± 9	109 ± 7	99 ± 8	105 ± 9	105 ± 6	110 ± 8	NS

Combined Hemodynamic Effects of Dopamine and Dobutamine in Cardiogenic Shock

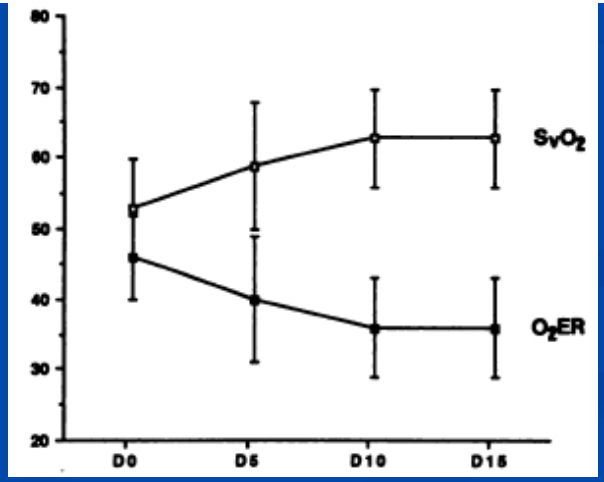
C. Richard, M.D., J. L. Ricome, M.D., A. Rimailho, M.D.,
G. Bottineau, M.D., and P. Auzepy, M.D.

	Dopamine, 15 μg/kg/min		Dobutamine, 15 μg/kg/min		Dopamine-dobutamine, each 7.5 μg/kg/min	
	0	30	0	30	0	30
RAP (mm Hg)	8 ± 1.4	13 ± 1.1*	7 ± 1.4	7 ± 1.5	11.7 ± 1.7	10 ± 1.1
MPAP (mm Hg)	26 ± 0.9	34 ± 1.8†	24 ± 1.9	24 ± 1.6	27 ± 2.2	29 ± 2.1
PCWP (mm Hg)	14 ± 1.6	23 ± 1.9†	14 ± 2.2	12 ± 1.3	16 ± 2.1	17 ± 1.4

Cardiac Index vs Oxygen-Derived Parameters for Rational Use of Dobutamine in Patients With Congestive Heart Failure*

Jean-Louis Teboul, M.D.; Laïd Graini, M.D.; Rafik Boujdaria, M.D.; Christine Berton, M.D.; and Christian Richard, M.D.

	D_0	D_5	D_{10}	D_{15}	Dose-Effect Relationship Analysis	Variance Analysis
BP, mm Hg	84 ± 18	84 ± 18	86 ± 15	84 ± 19	NS	NS
HR, bpm	86 ± 17	91 ± 17	98 ± 20	102 ± 22	$p<0.01$	—
PAOP, mm Hg	25 ± 6	21 ± 7	19 ± 7	18 ± 6	$p<0.05$	—
CI, L/min/m²	1.8 ± 0.4	2.2 ± 0.6	2.4 ± 0.6	2.7 ± 0.6	$p<0.01$	—
SaO_2, %	95 ± 3	95 ± 3	95 ± 3	95 ± 4	NS	NS
SvO_2, %	52 ± 7	58 ± 9†	62 ± 7‡	62 ± 7	NS	$p<0.0001$
Do_2, ml/min/m²	260 ± 53	320 ± 80	350 ± 76	401 ± 94	$p<0.01$	—
Vo_2, ml/min/m²	117 ± 27	121 ± 30	120 ± 25	136 ± 31†	NS	$p<0.0001$
O_2ER, %	45 ± 6	39 ± 9†	35 ± 7‡	35 ± 7	NS	$p<0.0001$



IPDE (enoximone)

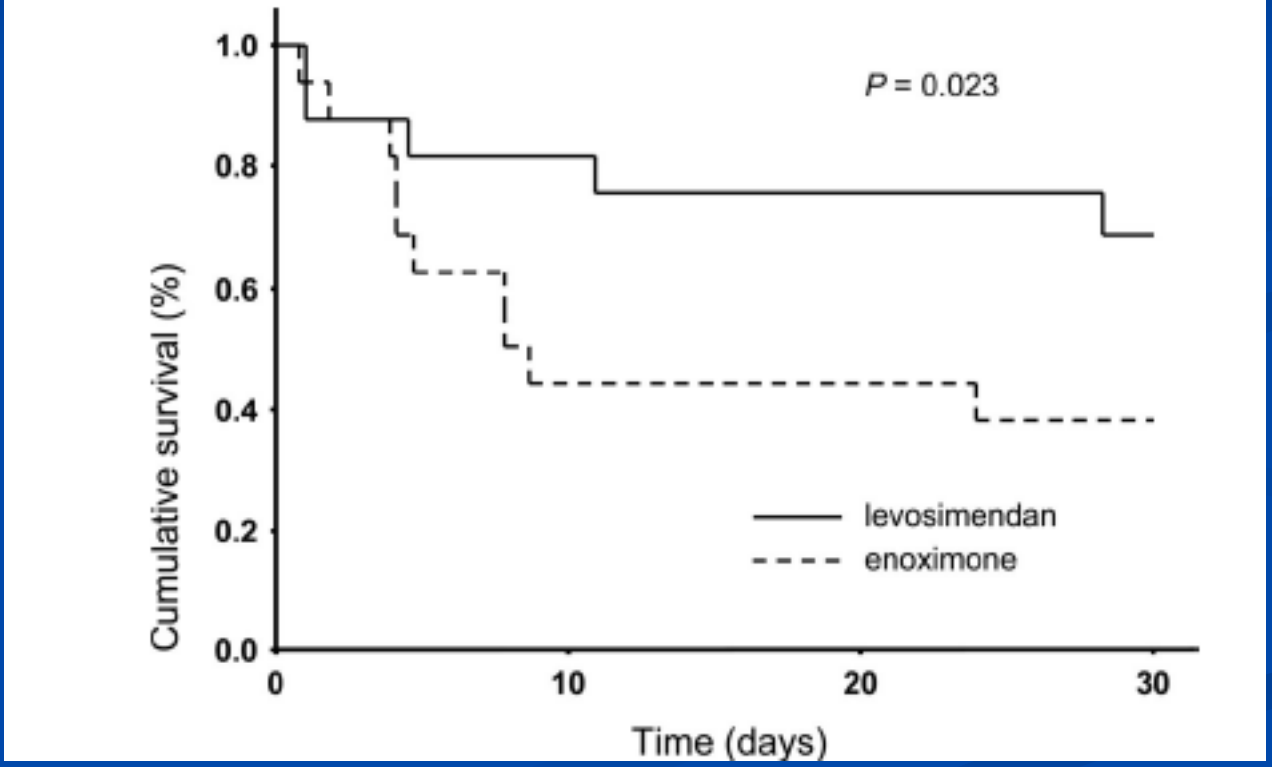
- Inodilatateur
  - Comparable à la dobutamine mais
    - Plus vasodilatateur
    - Moins tachycardisant
    - Demi vie plus longue surtout si insuffisance rénale
    - Effet vasodilatateur pulmonaire plus marqué
- Effets hémodynamiques
  - IC : 1.8 +/- 0.3 to 2.9 +/- 0.3 liter.min-1.m-2
  - VES : 17.8 +/- 3.3 to 21.9 +/- 5.1 ml.m-2
  - PAPO : 21.7 +/- 5.8 to 19.8 +/- 6.0
  - MAP : 79 +/- 8 to 76 +/- 9 mm Hg

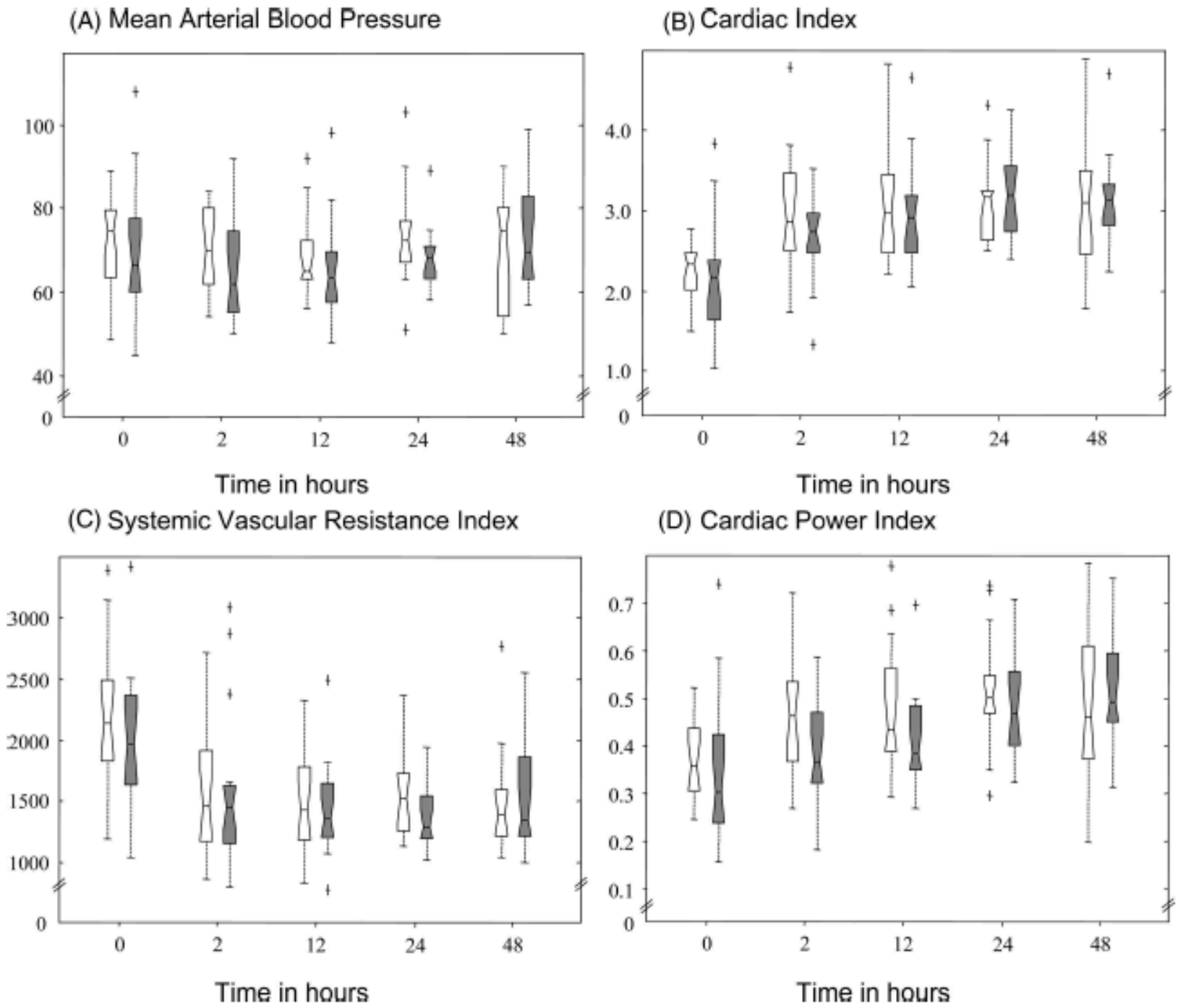
Levosimendan

- Mode d'action original
- Pas de bolus : 0,1 à 0,2 microgramme/kg/min pendant 24 h
- Effets positif sur l'énergétique myocardique
- Effet bénéfique sur la fonction diastolique
- Vasodilatateur
- Effets bénefiques sur VD

Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction*

Joerg T. Fuhrmann, MD; Alexander Schmeisser, MD; Matthias R. Schulze, MD; Carsten Wunderlich, MD; Steffen P. Schoen, MD; Thomas Rauwolf, PhD; Christof Weinbrenner, MD; Ruth H. Strasser, MD




(A) Mean Arterial Blood Pressure
100
80
60
40
0
0
2
12
24
48
Time in hours
(B) Cardiac Index
4.0
3.0
2.0
1.0
0
0
2
12
24
48
Time in hours
(C) Systemic Vascular Resistance Index
3000
2500
2000
1500
1000
0
0
2
12
24
48
Time in hours
(D) Cardiac Power Index
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
2
12
24
48
Time in hours

La noradrénaline est un inotrope

SHOCK, Vol. 00, No. 00, pp. 00–00, 2014

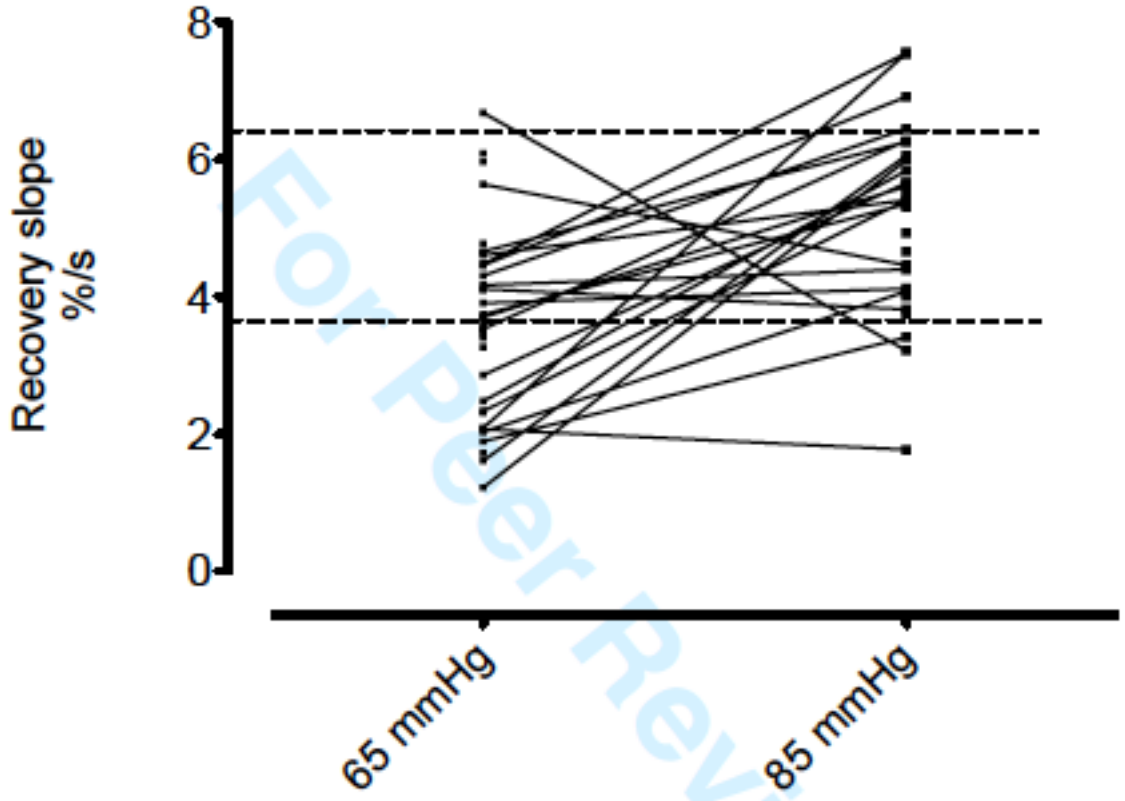
INCREASING MEAN ARTERIAL PRESSURE IN CARDIOGENIC SHOCK SECONDARY TO MYOCARDIAL INFARCTION: EFFECTS ON HEMODYNAMICS AND TISSUE OXYGENATION

Pierre Perez,* Antoine Kimmoun,*†‡ Vincent Blime,* and Bruno Levy*†‡

Norepinephrine as an inotrope

	MAP 65 mmHg	MAP 85 mmHg	p=
Heart rate (bpm)	102 +/- 8	105 +/- 7	p > 0,05
CI ($l/min/m^2$)	2,3 +/- 0,4	2,8 +/- 0,3	p < 0,05
CPI ($watt/m^2$)	0,38 +/- 0,03	0,58 +/- 0,04	p < 0,01
SVO_2 (%)	73 +/- 2	79 +/- 2	p < 0,05

Norepinephrine as an inotrope



Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study*

Bruno Levy, MD, PhD; Pierre Perez, MD; Jessica Perny, MD; Carine Thivilier, MD; Alain Gerard, MD

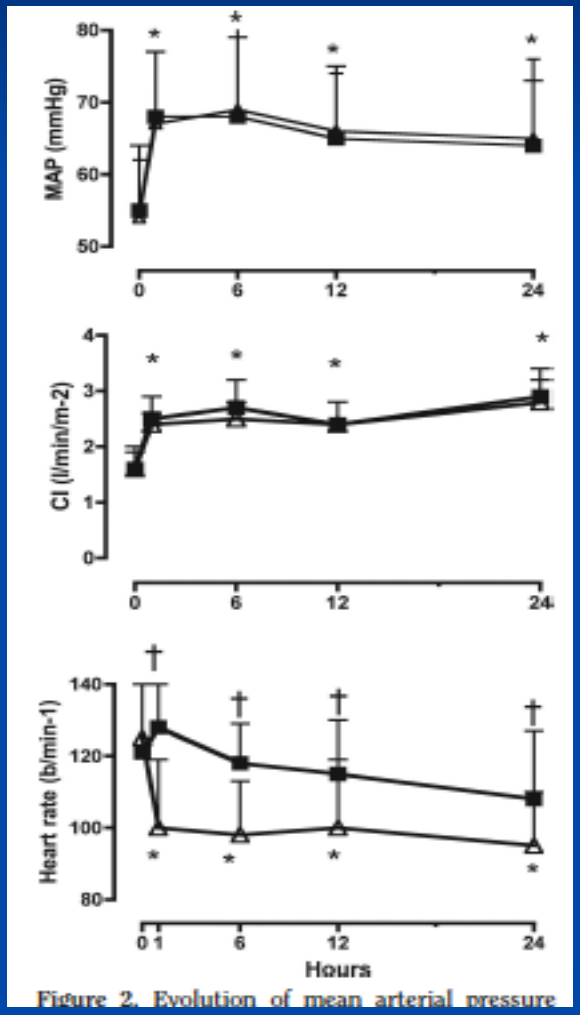
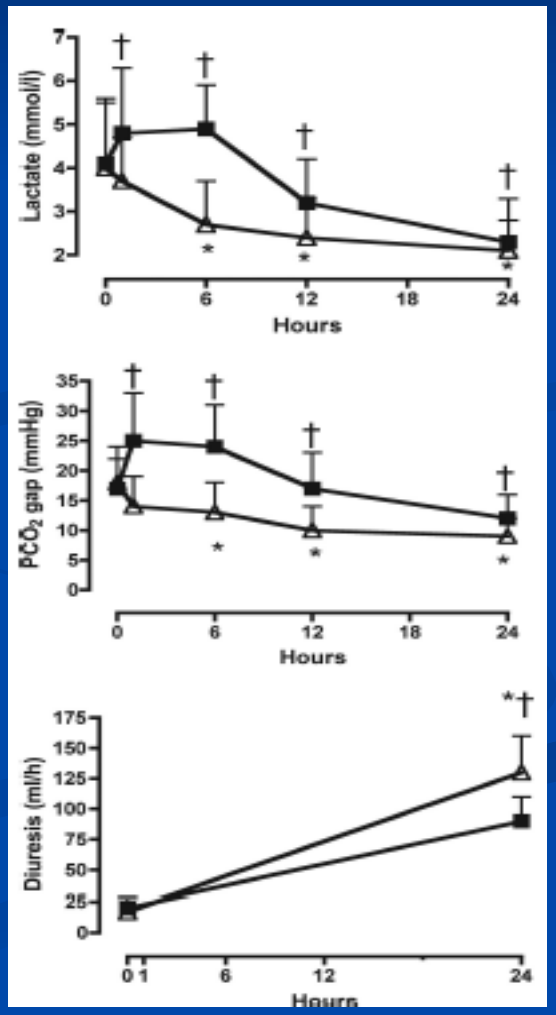


Figure 2. Evolution of mean arterial pressure



En pratique

- Indication et titration sur paramètres hémodynamiques
  - Bas débit symptomatique : fréquence cardiaque, IC/SVO_2, lactate, échocardiographie
  - Absence d'hypovolémie
  - Pression artérielle corrigée
- Dobutamine : début à 2 microgramme/kg/min
- Levosimendan : pas de bolus, début à 0,1 microgramme/kg/min
- Enoximone : pas de bolus, début à 1 ampoule//24h (2 à 10 microgramme/kg/min)

RFE 2014

- Il est recommandé d'utiliser la dobutamine pour traiter le bas débit cardiaque survenant lors du choc cardiogénique
- Il n'est pas possible de proposer les inhibiteurs des phosphodiestérases ou le levosimendan en première intention.
- Toutefois, ces classes thérapeutiques pourrait améliorer l'hémodynamique des patients souffrant d'un choc cardiogénique réfractaire aux catécholamines.
- Il existe un rationnel pharmacologique à utiliser cette stratégie chez le patient traité de façon chronique par bêta-bloquants.