

Noradrenalin a kardiogenní šok: čas na rehabilitaci?

Editorial k článku Kovářík A, Šulda M, Šnorek M, Toušek F. Postavení noradrenalinu mezi vazopresory v léčbě kardiogenního šoku komplikujícího akutní infarkt myokardu. Interv Akut Kardiolog 2011; 10(5–6): 223–224.

Ivo Varvařovský

Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, Krajská nemocnice, Pardubice

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(5–6): 211–212

Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) navrhuji pro léčbu kardiogenního šoku při infarktu myokardu použít dopamin ve vyšší dávce ($> 3 \mu\text{g/kg/min}$) s přidáním dobutaminu ($5\text{--}20 \mu\text{g/kg/min}$). Úroveň doporučení je stanovena pro dopamin IIb C, pro dobutamin potom IIa B. Použití noradrenalinu tyto doporučené postupy v uvedené indikaci nezmiňují vůbec (1). Česká kardiologická společnost doporučuje pro léčbu hypotenze a šoku v prehospitální fázi infarktu myokardu dobutamin v dávce $5\text{--}10 \mu\text{g/kg/min}$ s přidáním dopaminu; noradrenalin v dávce $0,1\text{--}0,5 \mu\text{g/kg/min}$ je doporučen pouze při trvalé hypotenzii. Úroveň doporučení je stanovena shodně jako v doporučených postupech ESC. Teprve pro hospitalizační léčbu je navržen jako lék první volby při těžké hypotenzii a kardiogenním šoku noradrenalin v čase (ne hmotnosti) definované dávce $0,5\text{--}30 \mu\text{g/min}$ (2).

Endogenní katecholaminy adrenalin a noradrenalin stály na počátku léčebných možností šokových stavů. Za jejich nevýhodu byl považován neselektivní účinek, daný schopností stimulovat sympatické receptory alfa i beta v různém poměru v závislosti na dávce léku. Stimulace alfa receptorů byla považována v léčbě kardiogenního šoku za patofyziologicky méně výhodnou, protože zvýšení krevního tlaku dosažené zvýšením systémové cévní rezistence mělo dále zatěžovat ohrožený myokard a prohlubovat tak základní vyvolávající moment šokového stavu srdečního původu. Navíc, zvýšení lokální koncentrace noradrenalinu v ischemické zóně infarktu myokardu vede k ireverzibilnímu poškození srdečního svalu. Blokáda uvolnění noradrenalinu z nervových zakončení v ischemické oblasti desipraminem potom zmenšuje velikost výsledného infarktu myokardu o více než polovinu (3). Vývoj syntetických katecholaminů tedy vedl především ke tvorbě preparátů se schopností selektivní stimulace β_1 receptorů,

od které se očekávala schopnost zvýšení minutového srdečního výdeje (dopamin, dobutamin, dopexamin).

Základním principem léčby šoku (včetně kardiogenního) zůstává stále dosažení optimální perfuze tkání, a tím i dosažení normalizace buněčného metabolismu. Naplnění těchto základních léčebných cílů lze hodnotit podle saturace smíšené žilní krve a podle hladiny laktátu v krvi (4). Perspektivu takového pohledu neunesl adrenalin v randomizovaném srovnání s léčbou noradrenalin-dobutamin. Léčba adrenalinem byla spojena se zvýšením laktátu v krvi, nižší diurézou, horším prokrvením vnitřních orgánů a s vyšší tendencí k arytmiím (5). Potvrdily se tak dřívější nepříznivé poznatky o adrenalinu a tento lék by v léčbě kardiogenního šoku své místo mít neměl (6).

Použití dvojice noradrenalin-dobutamin nastoluje zákonitě otázku, zda jeden z léků není pouze černým pasažérem a nevyužívá schopností druhého k vlastnímu obhájení. Vyvoláme-li experimentální kardiogenní šok u prasete mikroembolizací koronárních tepen, potom léčba dobutaminem ($2 \mu\text{g/kg/min}$) zvýší srdeční výdej přibližně o čtvrtinu a stejným relativním rozsahem zlepši i saturaci žilní krve. Přidání léčby noradrenalinem ($0,1 \mu\text{g/kg/min}$) nám poté přispěje další čtvrtinou k minutovému výdeji a pětinou ke zlepšení saturace žilní krve. Použití vazopresinu místo noradrenalinu nám však minutový výdej zhorší, stejně tak saturaci žilní krve (7). Noradrenalin je tedy pro dobutamin v této kombinaci partnerem rovnocenným a jeho hemodynamický vliv je optimální – ukazuje se, že má dobře vyváženou schopnost inotropní podpory myokardu a vazokonstrikčního působení na periferní cirkulaci. Tuto skutečnost podporuje i studie plzeňských autorů, kdy krátkodobé zvýšení dávky noradrenalinu řízené hodnotou středního krevního tlaku (ze 65 mmHg na 85 mmHg po dobu 40 minut) vedlo ke zvýšení

srdeční frekvence, tlaku v zaklínění i systémové cévní rezistence; nezměnila se však hodnota minutového výdeje srdečního, saturace smíšené žilní krve a ani hladina krevního laktátu (8).

Laboratorní ukazatelé jsou však v současné kardiologii považováni pouze za nápovědu; uznaným důkazem je teprve snížení mortality a morbidit sledovaného stavu. Obtíže s organizací studie léčby kardiogenního šoku jsou důvodem, proč do současnosti máme kvalitních dat o relativní účinnosti jednotlivých katecholaminů velmi málo. Do roku 2007 bylo provedeno pouze 7 randomizovaných studií, ve kterých žádná z vazopresorických látek neukázala klinickou výhodu nad ostatními (9). Významným přínosem tak byla studie belgických autorů, publikovaná v roce 2010. Randomizováno bylo 1 679 nemocných se šokem jakéhokoliv původu (z toho 280 pacientů se šokem kardiogenním) k léčbě dopaminem nebo noradrenalinem. Úmrtnost byla ve 28. dnu srovnatelná pro oba způsoby léčby (dopamin 52,5 % vs noradrenalin 48,5 %, OR 1,17; 95 % CI 0,97–1,42, $p = 0,10$). Nemocní léčení dopaminem však měli dvojnásobný výskyt arytmií (24,1 % vs 12,4 %, $p > 0,001$). Analýza podskupin prokázala významné snížení mortality při léčbě noradrenalinem u nemocných s kardiogenní etiologií šoku ($p = 0,03$). Přínos noradrenalinu ve srovnání s dopaminem u nemocných s kardiogenním šokem autoři vysvětlují významně nižší srdeční frekvencí během léčby (10). Podobný výsledek mělo srovnání léčby dopaminem a noradrenalinem v menší studii léčby septického šoku. Mortalita u 252 randomizovaných nemocných byla ve 28. dnu srovnatelná (dopamin 50 % vs noradrenalin 43 %, $p = 0,28$), avšak léčba dopaminem vedla k významně vyšší srdeční frekvenci a ke čtyřnásobnému výskytu arytmií (11).

Americké, evropské i české doporučené postupy upřednostňují v léčbě kardiogenního šoku použití syntetických katecholaminů s převažující

cím β_1 účinkem. Klinické údaje však mluví proti dopaminu jako léku první volby u nemocných s kardiogenním šokem. Synergický účinek dobutaminu s noradrenalinem má v současnosti největší oporu v laboratorních ukazatelích. Protože dobutamin v monoterapii není schopen zajistit zvýšení krevního tlaku, může se stát lékem první volby v indikaci léčby kardiogenního šoku noradrenalin.

Literatura

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945.
2. Widimský P, Hlinomaz O, Kala P. Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST. *Cor Vasa* 2009; 51: 724–740.
3. Richardt D, Dendorfer A, Tolg R. Inhibition of nonexocytotic norepinephrine release by desipramine reduces myocardial infarction size. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84: 1185–1189.
4. Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 847–855.
5. Levy B, Perez P, Perny J. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomised pilot study. *Crit Care Med* 2011; 39: 450–455.
6. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 413–417.
7. How OJ, Rosner A, Kildal AB. Dobutamine-norepinephrine, but not vasopressin, restores the ventriculoarterial matching in experimental cardiogenic shock. *Transl Res* 2010; 156: 273–281.
8. Rokytá R, Tesarova J, Pechman V. The effects of short-term norepinephrine up-titration on hemodynamics in cardiogenic shock. *Physiol Res* 2010; 59: 373–378.
9. Myburgh JA. Catecholamines for shock: the quest for high-quality evidence. *Crit Care Resusc* 2007; 9: 352–356.
10. De Backer D, Biston P, Devriendt J. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779–789.
11. Patel GP, Grahe JS, Sperry M. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33: 375–380.

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

*Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie,
Krajská nemocnice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
ivovarvarovsky@kardio-troll.cz*
