

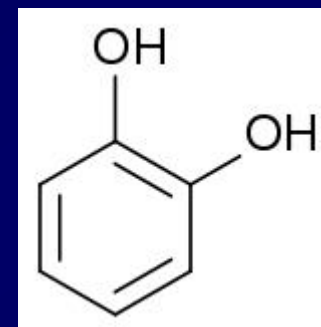
# Dopamin, dopexamin, nesiritid Již nikdy anebo někdy ano?



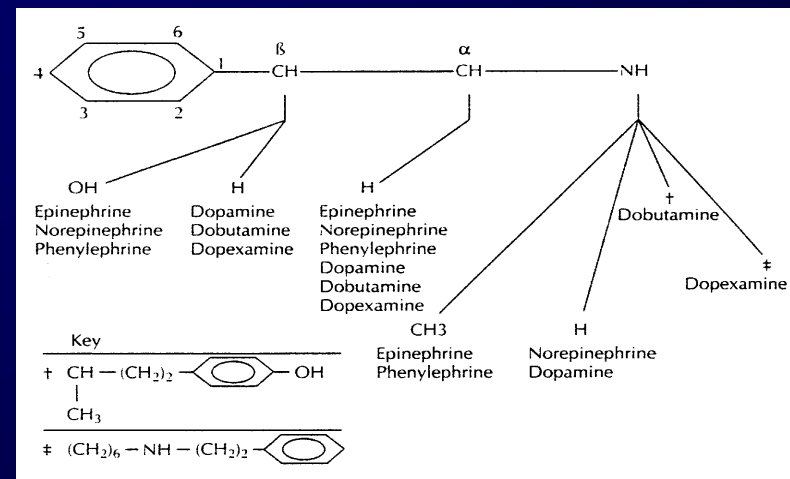
Hynek Říha

Klinika anesteziologie a resuscitace  
Kardiocentrum IKEM, Praha

# Katecholaminy

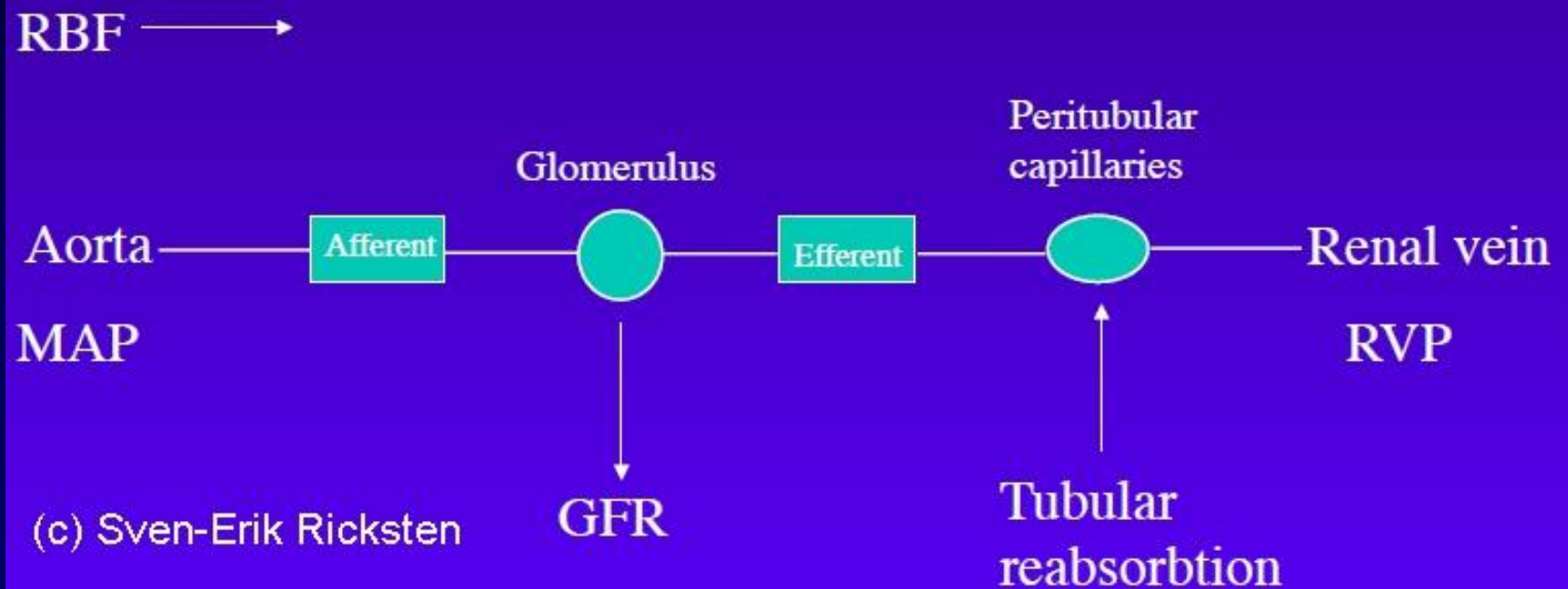


- Aminy odvozené od aminokyseliny tyrozinu
- ✓ Katecholové jádro
- ✓ Aromatická skupina obsahující benzenový prstenec s navázanými dvěma hydroxylovými zbytky
- **Přírozně se vyskytující katecholaminy**
- ✓ Adrenalin, noradrenalin, dopamin
- **Syntetické katecholaminy**
- ✓ Dobutamin, dopexamin, izoprenalin



# Ledviny

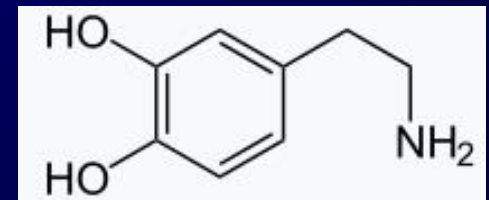
- Funkční pohled na krevní řečiště ledvin



# Dopamin

- Přirozeně se vyskytující katecholamin
- Důležitý neurotransmitter (A. Carlsson - Nobelova cena)
- **Receptory DA<sub>1</sub> a DA<sub>2</sub>**
  - ✓ DA<sub>1</sub> receptory: lokalizovány postsynapticky v membráně buněk hladké svaloviny renálních, mezenterálních a hepatálních cév
  - ✓ DA<sub>2</sub> receptory: lokalizovány presynapticky v sympatických nervových zakončeních, také v dřeni nadledvin

- **DA receptory**
  - ✓ CNS (neurotransmitter)
  - ✓ Buňky ledvinných tubulů
  - ✓ Chemoreceptory v trigger zóně pro zvracení
  - ✓ Buňky imunitního systému
  - ✓ .....



# Dopamin a dávka

- Ovlivnění různých receptorových skupin v závislosti na dávce
  - ✓ 0,5–5 ug/kg/min DA receptory
  - ✓ 5–10 ug/kg/min DA +  $\beta_1$ -receptory
  - ✓ >10 ug/kg/min DA +  $\beta_1$ -receptory +  $\alpha_1$ -receptory
- *Goldberg LI et al. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. NEJM 1963;269:1060-4.*
- Ledviny: vazodilatace,  $\uparrow$  průtoku krve,  $\uparrow$  natriuréza/diuréza
- **Low-dose dopamine (LDD) ~ 3 ug/kg/min**

# Dopamin a klinický výsledek

- Bellomo R et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000;356:2139-43.
- Sakr Y et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med 2006;34:589-97.
- **Dopamin nevedl k prevenci vzniku/progrese AKI**
- **Vyšší mortalita (u septického šoku, u multiorgánového selhání)**

# Dopamin a klinický výsledek?

- Negativní vliv na funkci předního laloku hypofýzy
  - Immunomodulace (↓)
  - Heterogenita v distribuci a funkci různých receptorových skupin u kriticky nemocných pacientů
  - Redistribuce krevního průtoku v ledvině
- 
- ✓ DA receptory lokalizovány v proximálním tubulu a v kortikálních sběrných kanálcích => natriuréza, diuréza
  - ✓ ↑ srdečního výdeje



# Dopamin a doporučené postupy

## **Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure**

M. H. Møller<sup>1</sup>, C. Claudius<sup>1</sup>, E. Junttila<sup>2</sup>, M. Haney<sup>3</sup>, A. Oscarsson-Tibblin<sup>4</sup>, A. Haavind<sup>5</sup> and A. Perner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Denmark

<sup>2</sup>Department of Anaesthesiology, Tampere University Hospital, Tampere, Finland

<sup>3</sup>Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden

<sup>4</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Department of Medicine and Health, Linköping University, Linköping, Sweden

<sup>5</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital Northern Norway, Tromsø, Norway

1. We recommend that norepinephrine is used as first-line vasopressor for patients with shock in general rather than dopamine (strong recommendation, moderate quality of evidence).



# Dopamin – někdy ano?

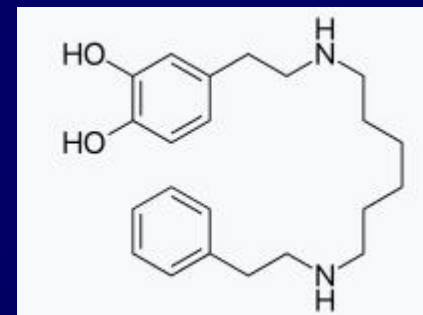
- ✓ Hoeger S et al. Dopamine treatment in braindead rats mediates anti-inflammatory effects: The role of hemodynamic stabilization and D-receptor stimulation. Transpl Int 2007;20:790-9.
- ✓ Schnuelle P et al. Impact of donor dopamine on immediate graft function after kidney transplantation. Am J Transplant 2004; 4:419-26.
- ✓ Schnuelle P et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: A randomized controlled trial. JAMA 2009; 302:1067-75.

**Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement**

- Crit Care Med 2015;43:1291-1325.

# Dopexamin

- Syntetický analog dopaminu
- Syntetizován v 80. letech minulého století
- Receptorová specifita
  - ✓  $\beta_2$ -receptory
  - ✓  $DA_1$  i  $DA_2$  receptory
- Inhibice aktivního reuptake noradrenalinu ze synaptické štěrbiny (stimulace  $\beta_1$ -adrenergních receptorů)
- Lepší perfuze hepatosplanchnického a renálního řečiště
- Protekce splanchniku a renálních funkcí
- Anti-inflamatorní účinky



# Dopexamin

- Dávkování 0,5–6 ug/kg/min
- ✓ Nejčastěji 0,125–1,0 ug/kg/min
- **Nízká dávka  $\leq 1$  ug/kg/min**
- Vyšší dávky ( $>2$  ug/kg/min)
- ✓ Tachykardie
- ✓ Zvýšení srdečního výdeje

Dopexamine 0.5  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Dopexamine 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Saline

Started preoperatively

Continued for 24 h postoperatively

Dopexamine 0.5  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Dopexamine 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Saline

Started 2–12 h preoperatively

Continued for 24 h postoperatively

Low pHi group and normal  
pHi group

Within each group patients  
received either:

Dopexamine 0.5  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Dopexamine 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Saline

Started 2–12 h preoperatively

Continued for 24 h postoperatively

Dopexamine 1  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Saline

Started after abdomen opened

Continued for 1 h

Dopexamine 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Saline

Started after induction of  
anaesthesia

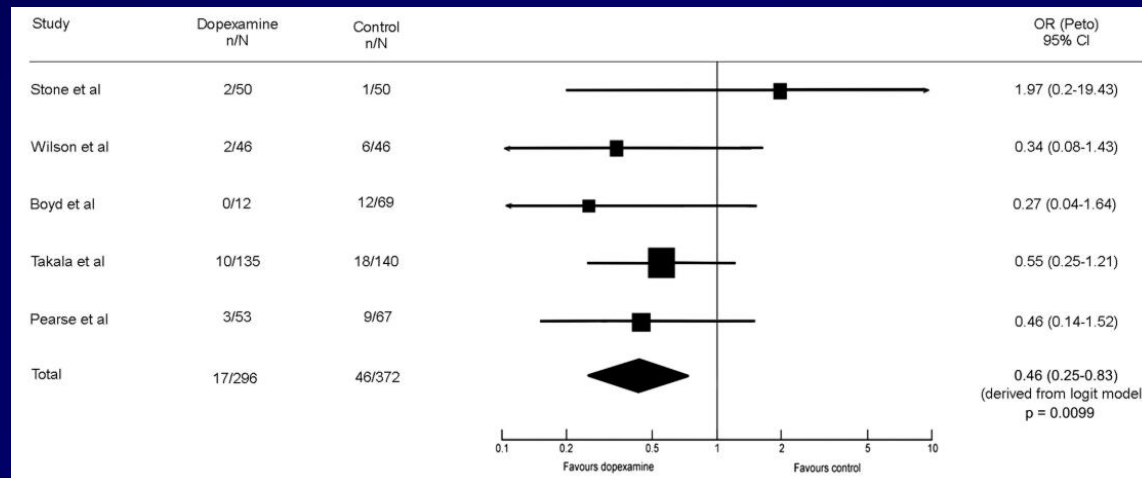
Continued until first  
postoperative day

# Dopexamin a velké chirurgické výkony

Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery: Individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials

Rupert M. Pearse, FRCA, MD; Jonathan D. Belsey; Julian N. Cole, MRCPI; E. David Bennett, FRCP

- Crit Care Med 2008;36:1323-9
- 483 pacientů s dopexaminem vs. 350 bez dopexaminu

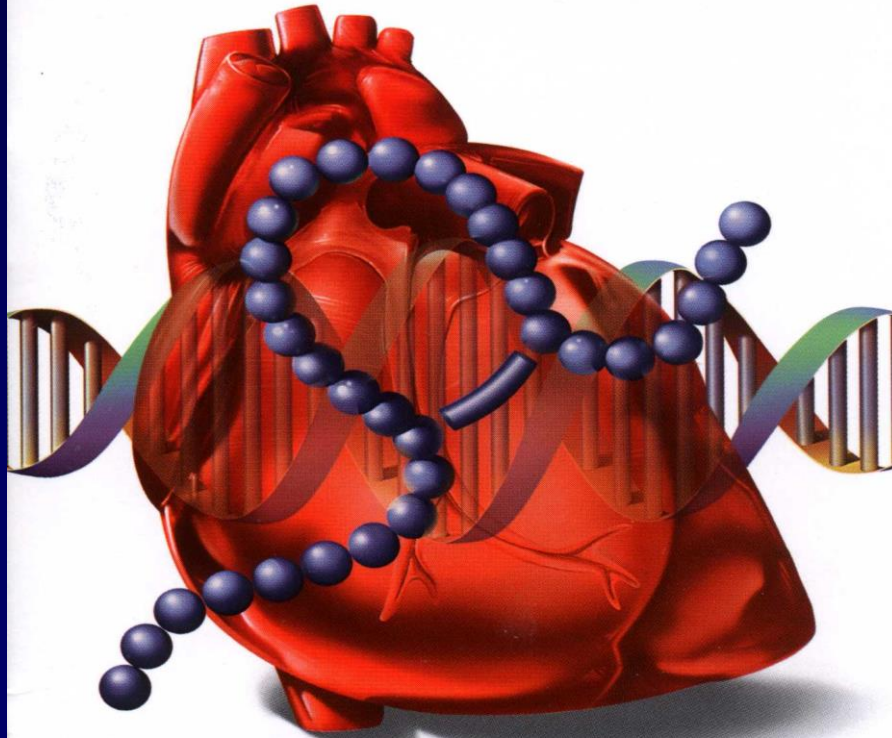


➤ 28-denní mortalita lepší pouze pro nízkou dávku dopexaminu

# Nesiritid

## NEW DRUG CLASS

For the intravenous treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure who have dyspnea at rest or with minimal activity



**The Heart's Response to CHF  
is Now a Recombinant Therapy**

Intravenous  
B-type natriuretic peptide (BNP)  
**NATRECOR<sup>®</sup>**  
(nesiritide)



# Natriuretické peptidy

- ANP      atrial natriuretic peptide
  - **BNP**      **B-type natriuretic peptide**
  - CNP      C-type natriuretic peptide
  - *DNP*      *dendroaspis natriuretic peptide*
- 
- NPR-A      natriuretic peptide receptor A
  - NPR-B      natriuretic peptide receptor B
  - NPR-C      natriuretic peptide receptor C



# Účinky natriuretických peptidů

- ANP secernován primárně srdečními síněmi jako odpověď na jejich rozpětí (dilataci)
  - **BNP secernován srdečními síněmi i komorami (u srdečního selhání predominantně komorami)**
  - CNP exprimován v CNS a cévním endotelu
- 
- **NPR-A      vazba ANP a BNP**
  - ✓ **Natriuréza, vazodilatace, inhibice účinků reninu, antimitotický efekt, lusitropní vlastnosti**
  - NPR-B      vazba CNP > ANP, BNP
  - ✓ Vazodilatace, inhibice růstu buněčných struktur
  - NPR-C      degradace ANP, BNP, CNP (lysozomální proteolýza)
- 
- Fyziologické účinky natriuretických peptidů nejsou závislé na cAMP, inhibici fosfodiesterázy ani na  $\beta$ -adrenergní stimulaci

# Účinky natriuretických peptidů

- Srdeční selhání => zvýšené koncentrace ANP a BNP
- **Koncentrace BNP přímo koreluje s:**
  - ✓ Funkční třídou NYHA klasifikace
  - ✓ Hemodynamickými parametry, např. LVEDP (inverzní vztah k LVEF)
  - ✓ Mortalitou pacientů se srdečním selháním
- **Přes příznivé fyziologické účinky není koncentrace BNP u pacientů se srdečním selháním dostatečná pro adekvátní kompenzaci hemodynamické situace**

# Dávkování nesiritidu

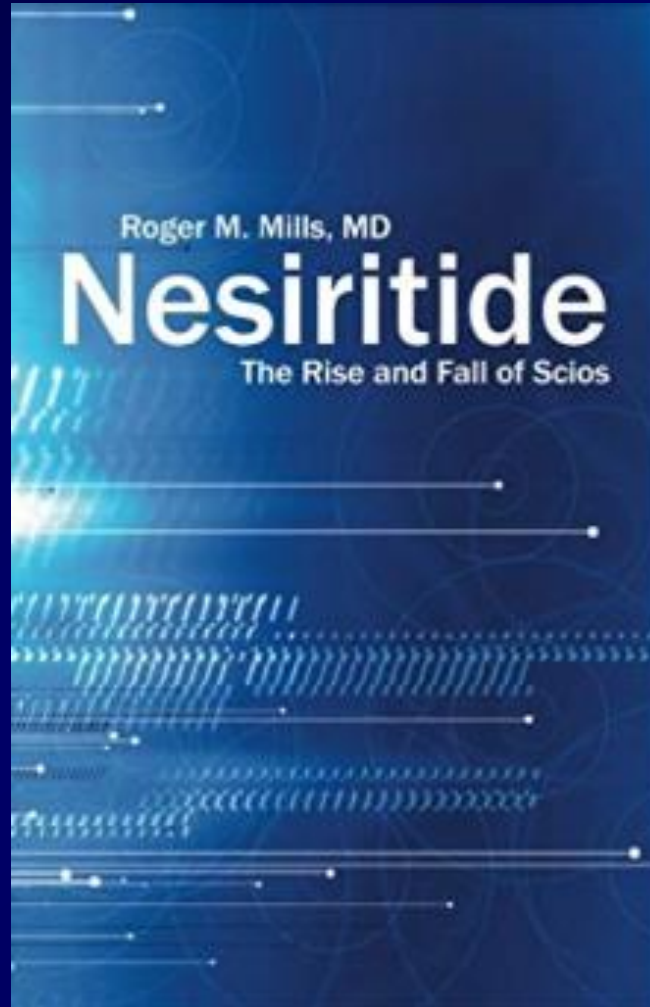
- **Bolus 2  $\mu\text{g/kg}$  i.v., dále 0,01  $\mu\text{g/kg/min}$  i.v.**

➤ Začátek účinku	15 minut
➤ Maximální účinek	během 1 hodiny
➤ Terminální poločas	18 minut
➤ Nežádoucí účinky	hypotenze

- **FDA indikace**

- ✓ Intravenózní terapie pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání

# Konec nesiritidu



# Neprilysin

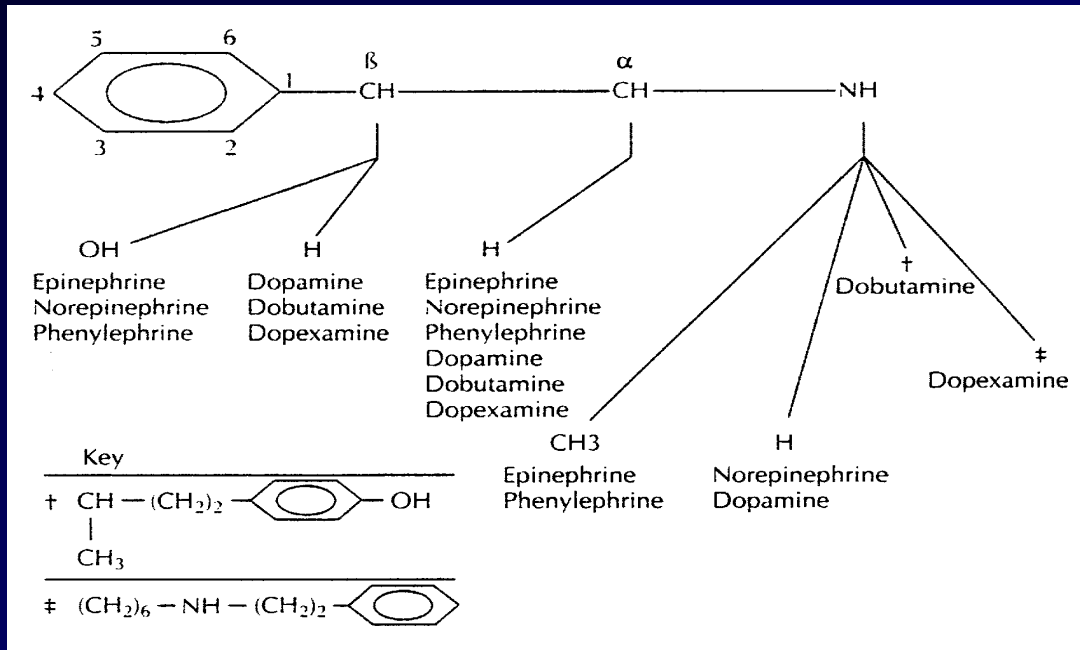
- Neutrální endopeptidáza (metaloproteáza)
- ✓ Inaktivace vazomotorických peptidů (natriuretické peptidy)
- Inhibitor neprilysinu = sakubitrilát
- Kombinace sakubitril (prodrug)/valsartan (1:1)
- ARNI = angiotensin receptor-neprilysine inhibitor

**Který katecholamin je nejlepší?**





# Závěr



„In this era of evidence-based medicine it is essential to assess catecholamines by an examination of meaningful clinical outcomes.“

Steel A, Bihary D. Choice of catecholamine: does it matter?  
Current Opinion in Critical Care 2000;6:347-53.