

## Inotropele in A.T.I. – Avantaje si limite –

757

F. Purcaru, L. Chiutu, A. Vladoianu, M. Diaconu, A. Rocsoreanu\*

Prin **inotropism** se intelege capacitatea particulara a muschiului cardiac de a-si creste contractilitatea, avand ca efect o mai buna distributie a sangelui in circulatia periferica.

### Caracteristicile inotropicele ideale:

- sa creasca presiunea arteriala sistemica prin cresterea fortei si vitezei de contractie a fibrei miocardice;
- sa nu afecteze frecventa cardiaca;
- sa nu produca aritmii;
- administrare usor de controlat;
- sa prezinte deplasarea si terminarea imediata a actiunii;
- sa nu produca vasoconstrictie;
- sa asigure o buna repartitie a sangelui la nivelul organelor vitale;
- sa fie compatibil cu alte medicamente vasoactive.

### Mecanismul de actiune al inotropicele include 4 faze:

- faza I – faza de depolarizare – prin patrunderea  $\text{Na}^+$  in celula prin canalele de  $\text{Na}$ ;
- faza II – cunoscuta ca faza de platou – se elibereaza  $\text{Ca}^{++}$  din reticulul sarcoplasmatic si se produce contractia;
- faza III – faza de repolarizare – se deschid canalele de  $\text{K}^+$  iar  $\text{K}^+$  iese afara din celula;
- faza IV – faza de relaxare – are loc iesirea  $\text{Na}^+$  si patrunderea  $\text{K}^+$  in celula sub actiunea pompelor ionice.

---

\* Spitalul de Urgenta Craiova

### Rolul ionului de Ca în contractie

Are rol central în realizarea contractiei. Poate patrunde în celula miocardică prin trei mecanisme:

1. Prin canalele ionice fără prag pe baza gradientelor electrochimice;
2. Prin canalele ionice cu prag (canalele lente de  $\text{Ca}^{++}$ ) deschise de unda de depolarizare;
3. Sub acțiunea pompelor ionice (pompa de  $\text{Na}^+$  contra  $\text{Ca}^{++}$ ).

Muschiul cardiac este format din sarcomere, care conțin filamente subțiri de actină și filamente groase de miozina.

Contractia se produce prin patrunderea filamentelor de actină între filamentele de miozina. Moleculele de actină se atașează de moleculele de miozina sub acțiunea  $\text{Ca}^{++}$  și are loc contractia. Mediarea contractiei de către  $\text{Ca}^{++}$  se face prin intermediul tropomiozinei care este o bandă proteică aflată în santul dintre cele două lanțuri de molecule de actină.

### Clasificarea inotropicilor

În funcție de mecanismul de acțiune se împart în:

- droguri cAMP independente: glicozizii cardiaci (digoxina), saruri de Ca, H. tiroidieni (liothyronine, T3), sensibilizanti de Ca (levosimendan);
- droguri cAMP dependente: agonisti beta-adrenergici, adrenalina, nora-drenalina, dobutamina, isoproterenolul.

Agonisti dopaminergici: dopamina, dopexamina.

Inhibitori de fosfodiesteraze: amrinona, milrinona, enoximona, olprinona.

### Droguri cAMP independente

#### Digitala și alți glicozizi cardiaci

Digitala este extrasă din frunzele de *Digitalis purpurea*. Conține mai multe glicozide: digitoxin, gitoxin, gitaloxin. Și alte plante au fost utilizate ca surse de glicozizi digitalici: *Strophantus*, *Sea Onion* etc.

Din punct de vedere al compoziției chimice glicozizii sunt formați dintr-un aglycol sau genină și 1 – 4 molecule zaharidice.

Acțiunea cardiotonică este dată de componenta genin, structurile zaharidice având rol în penetrarea celulei și solubilitate.

Modul de acțiune al glicozizilor cardiaci

Prezintă două proprietăți importante:

- 1 – *Cresterea forței de contractie a miocardului*. Digitala inhibă pompa de sodiu de la nivelul sarcolemei miocardice ( $\text{Na}/\text{K}$  ATP-aza), determinând creșterea  $\text{Na}^+$  intracelular și indirect și a  $\text{Ca}^{++}$  intracelular. Ionul de Ca intracelular se leagă de troponina C și crește contractilitatea miocardului.

2 – *Scaderea frecventei cardiace.* Acest efect bradicardizant este realizat prin cel puțin două mecanisme:

- a. efect direct de stimulare a vagului;
- b. reducerea vitezei de conducere a impulsurilor la nivelul cordului. Blocul atrioventricular este o complicație frecventă a terapiei digitalice

### **Preparate digitalice utilizate în clinică**

Cele mai importante preparate digitalice aflate în uz la ora actuală sunt: Digoxina, Lanatoside C, Digitoxin, Quabain.

**Digoxina** este derivată din *Digitalis Lanata* și este cel mai frecvent utilizată. În soluție alcoolică. Digoxinul este absorbit din tractul gastro-intestinal în proporție de 75–80 %. După aproximativ 5 minute de la ingestia orală se pot pune în evidență nivelele serice detectabile de digoxin, nivelul seric maxim fiind întâlnit după 45 minute. În cazul administrării im sau iv, efectele sunt mult mai rapide, durata totală a acțiunii putând să persiste între 2 și 6 zile.

Indiferent însă de durata de administrare, timpul de înjumătățire este de 36 de ore, Digoxina eliminându-se în proporție de 85 % în stare nemodificată prin urină. Digoxina nu poate fi epurată prin dializă. Dozele de Digoxina trebuie ajustate la pacienții cu insuficiență renală în funcție de nivelul creatininei plasmatică.

Doza de încărcare pentru Digoxina este de 1 – 1,5 mg%, în timp ce doza de întreținere este de 0,25 – 0,50 mg/24 h în cazul bolnavilor ce nu prezintă insuficiență renală.

Situații în care trebuie redusă doza de Digoxin: insuficiență renală, vârstnici, copii, tulburări electrolitice (K, Mg, Ca), acidoză, hipoxia, mixedem, asocierea cu următoarele medicamente – Chinidina, Amiodarona, Blocanți de Ca, Eritromicina, Tetracocilina.

Cea mai gravă situație este întâlnită în cazul pacienților cu hipotensiune.

*Indicațiile Digoxinei:* insuficiență cardiacă, tahiaritmii supraventriculare (fibrilația atrială, flutter atrial, tahicardie paroxistică atrială), tulburări de ritm supraventriculare + insuficiență cardiacă.

Tradițional, Digoxina a fost utilizată în tratamentul insuficienței cardiace congestive și a aritmiilor. Odată cu apariția vasodilatatoarelor și diureticelor indicațiile utilizării Digoxinului s-au restrâns, mai ales în cazul bolnavilor cu insuficiență cardiacă și ritm sinusal.

*Contraindicațiile digoxinei:* soc cardiogen, infarct miocardic acut, tamponadă cardiacă, resuscitarea cardio-respiratorie, sindromul hemodinamic din socul septic.

Digoxinul produce creșterea postsarcinii, de aceea administrarea sa este contraindicată în infarctul miocardic acut și în șocul cardiogen. În cazul sindromului hemodinamic din șocul septic, activitatea simpatică crescută are efecte benefice asupra stabilității hemodinamice. Digoxina este contraindicată în această situație deoarece produce scăderea tonusului simpatic. Sunt autori care susțin că acțiunea inotropicelor este neglijabilă în cursul sindromului hiperdinamic din șocul septic.

*Reacții adverse cardiovasculare.* Tulburările de ritm sunt primele simptome care apar și sunt singura manifestare la aproximativ o treime din pacienți. Cele mai frecvente tulburări de ritm și de conducere snt tahicardii ventriculare, extrasistole ventriculare și tahicardii paroxistice cu bloc. Efectele toxice ale Digoxinei apar când concentrația plasmatică a acestuia depășește 2,0 ng/ml. Măsurarea concentrației plasmatică se poate efectua cu tehnici radioimunologice și este indicată ori de câte ori există suspiciunea unei intoxicații. Deși s-a descris o corelație satisfăcătoare între nivelul plasmatic de digoxin și manifestările clinice trebuie remarcat faptul că răspunsul terapeutic prezintă diferențe notabile între diferiți pacienți.

*Reacții adverse neurologice* ale intoxicației digitale constau în: cefalee, oboseală, confuzie, afazie. Frecvent apar tulburări vizuale caracteristice cum ar fi: cromatopsia pentru culorile galben, verde și pentru culorile închise.

*Reacții adverse gastro-intestinale:* anorexia, greață, vomă sunt primele care apar urmate uneori de dureri abdominale, disconfort abdominal, diaree.

### Tratamentul intoxicației digitale

În cazul intoxicației minore sau medii stoparea administrării și monitorizarea concentrației plasmatică reprezintă singurele măsuri terapeutice indicate. Utilizarea altor medicamente (beta-blocante, blocanți ai canalelor de calciu, xilina, fenitoina etc.) pentru tratamentul tulburărilor de ritm sau de conducere poate fi periculoasă și necesită prudență maximă. Cardioversia este contraindicată. Se poate pune în discuție administrarea de potasiu care este indicată atunci când nivelul seric al acestuia este sub limita normală.

Potasiul nu va fi administrat în cazul bolnavilor cu bloc atrio-ventricular. Acestor bolnavi li se va administra Atropina. Dializa nu aduce beneficii dar în intoxicații severe se poate lua în discuție administrarea de anticorpi antidigitala.

### Sărurile de calciu

Contractilitatea mușchiului cardiac dar și a mușchiului scheletic este îmbunătățită odată cu creșterea Ca extracelular mai ales când acesta depășește

te normalul. Calciul necesar pentru contractia musculara este eliberat din reticulul sarcoplasmatic in mod normal neexistand o sursa extracelulara de calciu. Administrarea sarurilor de calciu creste constant rezistenta vasculara periferica. Calciul interactioneaza si cu drogurile vasoactive. In cazul pacienților cu by-pass coronarian, Ca inhiba raspunsul la dobutamina si epinefrina dar nu si la amrinona. Aceasta actiune blocanta a calciului este explicata prin inhibarea directa a adeninciclazei. Efectul inhibitor al Ca nu este la fel de puternic in cazul pacientilor cu by-pass cardio-pulmonar.

### *Hormonii tiroidieni*

Hipotiroidismul cauzeaza o depresie cardio-vasculara importanta. Administrarea triiodotironinei (T3) este urmata de cresterea constanta si rapida a frecventei cardiace, indexul bataie, indexul cardiac si rezistentei vasculare periferice. Pacientii aflati dupa o interventie de by-pass cardio-pulmonar prezinta constant nivele scazute de hormoni T3 circulanti.

### *Droguri sensibilizante la Ca*

#### *Levosimendanul:*

- stabilizeaza conformatia troponinei C in pozitia atasarii  $Ca^{++}$  - crescand inotropismul sistolic fara sa influenteze relaxarea diastolica
- deschide canalele de K-ATP dependente din miocite si peretele vascular
  - reduce aria de infarct miocardic
- creste inotropismul la bolnavii cu aritmii.

### **Droguri AMP dependente**

#### *Catecolaminele beta-agoniste*

Catecolaminele se ataseaza de receptorii beta si activeaza guanin nucleotida din membrana celulara. Aceasta activeaza adenil ciclaza si genereaza cAMP care creste influxul de  $Ca^{++}$  si sensibilitatea proteinelor reglatoare de  $Ca^{++}$ .

#### *Catecolaminele si droguri simpatomimetice*

#### *Bazele fiziologice ale raspunsului adrenergic*

Un factor important in amploarea raspunsului adrenergic al oricarei celine sau organ il constituie densitatea si proportia receptorilor alfa si beta adrenergici. Ex. Noradrenalina creste foarte putin calibru bronsic, intrucat in peretele bronsic exista predominenta receptorilor beta 2, pe care actioneaza Adrenalina si Izoproterenolul. Vasele de sange din piele au aproape exclusiv receptorii alfa, astfel incat Adrenalina si Noradrenalina determina vasoconstrictie la acest nivel in timp de Izoproterenolul are efecte foarte

slabe. Fibrele musculare netede din peretele vaselor ce iriga musculatura scheletica au si receptori alfa si beta 2; activarea receptorilor beta 2 determina vasodilatatie iar a receptorilor alfa vasoconstrictie.

Raspunsul final al unui organ tinta, la stimulare adrenergica este dictat nu numai de efectul direct al substantei simpatomimetice ci si de raspunsul homeostatic al organismului. Unul dintre efectele marcante ale aminelor simpatomimetice este cresterea TA prin stimulare alfa receptorilor vasculari urmata de declansarea de reflexe compensatorii mediate de sistemul baroreceptor sinocarotidian. Urmeaza scaderea tonusului simpatic si cresterea tonusului vagal, cu scaderea frecventei cardiace.

#### *Actiunile catecolaminelor*

Actiunea catecolaminelor si simpatomimeticele poate fi impartita in 7 grupe:

1. *Actiune periferica excitatorie* - asupra unor receptori din musculatura neteda, cum ar fi cea din structura vaselor sanguine care iriga tegumentul, rinichii si membranele mucoaselor si a celulelor glandulare (salivare sau sudoripare).
2. *Actiune periferica inhibitorie* - asupra altor receptori specifici din musculatura neteda a peretelui intestinal, traheei, bronhiilor si vaselor sanguine care iriga musculatura scheletica.
3. *Actiune excitatorie cardiaca* - responsabila de cresterea frecventei cardiace si a fortei de contractie.
4. *Actiuni metabolice* - cum ar fi cresterea ratei glicogenolizei hepatice si musculare si a eliberarii de acizi grasi din tesuturile adipoase.
5. *Actiuni endocrine* - cum ar fi modularea secretiei de insulina, renina si hormoni hipofizari.
6. *Actiunea asupra SNC* - stimulare respiratorie, stare de hiperexcitabilitate corticala si psihomotorie, precum si scaderea apetitului.
7. *Actiuni presinaptice* - constand in inhibitia sau facilitatea eliberarii de neurotransmitatori, ca noradrenalina sau acetilcolina.

Nu toate substantele prezinta toate aceste tipuri de actiune, iar uneori diferentele intre substante sunt mai mult cantitative decat calitative. Din aceste considerente, se descriu proprietatile farmacologice ale fiecarei clase si se raporteaza la adrenalina.

#### *Adrenalina*

##### *Actiuni cardiace*

Cardiostimulent foarte puternic prin:

- actiune pe receptorii beta din miocard

- actiune de pace-maker pe sistemul de conducere
- creste frecventa cardiaca prin cresterea tensiunii izometrice
- sistola este scurta dar creste debitul cardiac
- creste consumul de  $O_2$  al miocardului

Daca se administreaza doze mari pot sa apara:

- sistole ventriculare premature
- aritmii ventriculare
- pot apare leziuni la nivelul miocardului cu aspect necrotic ca in infarct

### *Actiuni asupra tensiunii arteriale*

Adrenalina este drogul cel mai puternic vasoconstrictor din cate se cunosc. Daca se administreaza iv o doza farmacologica, se obtine rapid o crestere a TA proportional cu doza. TA sistolica creste mai mult decat TA diastolica, astfel incat va creste si presiunea pulsului. Se descriu trei mecanisme care explica cresterea TA dupa adrenalina.

1. Stimulare directa miocardica cu cresterea fortei de contractie a miocardului (efectul inotrop pozitiv)
2. Cresterea frecventei cardiace (efetul cronotrop pozitiv)
3. Vasoconstrictia in diverse teritorii cum ar fi tegumente, mucoase, rinichi (sectorul precapilar de rezistenta este de regula cel interesat).

Alura ventriculara initial crescuta poate fi apoi diminuata de mecanismul vagal compensator. Doze mici de Adrenalina ( $0,1 \mu\text{g}/\text{kg.c.}$ ) pot prabusi TA, in timp ce dozele foarte mari au efect bifazic; acesta se explica prin marea sensibilitate a receptorilor beta 2 vasodilatatori fata de Adrenalina, comparativ cu alfa vasoconstrictorii.

Efectele sunt oarecum diferite daca Adrenalina este adminiastata i.v. sau lent s.c. Daca se administreaza s.c., absorbtia este lenta datorita efectului vasoconstrictor local.

### *Efectele vasculare ale adrenalinei*

Efectul cel mai important al Adrenalinei se exercita la nivelul arteriolelor mici si sfincterelor precapilare, desi raspund la droguri si venele si arterele mari.

Administrarea de Adrenalina determina scaderea marcata a fluxului sanguin cutanat prin constrictia vaselor precapilare si a venulelor mici. Urmarea vasoconstrictiei cutanate este scaderea fluxului sanguin la nivelul mainilor si picioarelor. Congestia locala a mucoaselor dupa administrarea de Adrenalina se pare ca se datoreaza unor modificari tisulare locale prin hipoxie si nu efectelor pe beta receptorii vaselor sanguine din mucoase.

Dupa administrarea unui antagonist beta adrenergic, apare numai vaso-

constrictia și asocierea Adrenalinei este urmată de un efect presor considerabil.

- *la nivel renal* – crește rezistența vasculară renală și scade fluxul sanguin renal până la cca. 40 %. Toate segmentele patului vascular renal contribuie la creșterea rezistenței.

Filtrarea glomerulară este puțin alterată, dar fracția de filtrare este considerabil crescută. Excreția de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  și  $\text{Cl}^-$  este foarte scăzută. Volumul urinar poate fi crescut, scăzut sau nemodificat. Resorbția tubulară și capacitățile excretorii sunt nemodificate. Secretia de renină este crescută, ca o consecință a acțiunii directe a Adrenalinei de receptorii beta 1 – juxtaglomerulari.

764

#### *Actiuni la nivel cerebral*

- vasoconstricție asupra arteriolelor cerebrale în doze uzuale;
- crește fluxul sanguin cerebral;
- nu este un stimulent puternic al S.N.C. dar poate produce: neliniște, cefalee, tremor – datorate modificărilor vasculare sistemice.

#### *Actiuni la nivel pulmonar*

- crește presiunea arterială și venoasă pulmonară
- doze mari de adrenalina pot produce EPA
- asupra musculaturii bronșice produce bronhodilatație
- efectul relaxant este mai puternic pe musculatura contractată (astm bronșic)
- inhibă diferiți mediatori de către mastocite prin intermediul receptorilor beta 2 adrenergici

#### *Actiuni la nivel coronarian*

- crește fluxul coronarian prin stimulare simpatică ca efect direct al adrenalinei. Această acțiune simpatică are loc chiar la doze care nu cresc presiunea sanguină în aorta.

#### *Actiuni metabolice*

- crește glucoza și lactatul în sânge
- inhibă secreția de insulină prin interacțiune cu receptorii alfa 2
- crește secreția de glucagon prin acțiune pe receptorii beta
- scade preluarea glucozei la nivelul tesuturilor
- crește concentrația acizilor grași liberi în sânge prin stimularea beta-receptorilor din adipocite
- crește concentrația de  $\text{O}_2$  cu 20 – 30 %
- efect calorigen.



### *Alte actiuni ale adrenalinei*

- scade volumul plasmatic circulant prin extravazare de fluid si proteine in spatiul extracelular
- creste concentratia de eritrocite
- creste numarul leucocitelor dar produce eozinopenie
- accelereaza coagularea prin cresterea actiunii factorului V
- stimuleaza secretia lacrimara si salivara
- induce midriaza
- faciliteaza transmisia neuromusculara prin stimularea receptorilor presinaptici favorizand influxul de  $Ca^{++}$
- determina o crestere tranzitorie a concentratiei de  $K^+$  plasmatic prin eliberare hepatica.

Dozele foarte mari sau repetate de adrenalina sau alte simpatomimetice determina leziuni la nivelul peretelui arterial si al miocardului, ce pot fi uneori severe si cu aspect necrotic ca si in infarct. Mecanismul este neclar, dar se banuieste ca administrarea de alfa si beta agonisti si de blocanti ai canalelor de  $Ca^{++}$  pot constitui protectie impotriva acestor leziuni.

### *Absorbtie, metabolism si eliminare*

Adrenalina nu este eficienta la administrarea orala pentru ca este rapid oxidata si conjugata la nivelul mecanismelor gastro-intestinale si a ficatului. Absorbtia de la nivel cutanat este lenta, dar mai eficienta decat dupa administrarea i.m. Prin nebulizare si inhalare, efectele sunt limitate strict respirator, dar pot genera totusi aritmii, dupa concentratii foarte mari.

Adrenalina injectabila se utilizeaza in solutii de 1/1.000 sau 1/10.000. Doza uzuala la adult este de 0,3 – 0,5 mg. Injectarea i.v. se face lent.

### *Toxicitate, efecte adverse, contraindicatii*

Pot apare anxietate, neliniste, cefalee, tremor, insomnie, ameteli, paloare, dispnee, palpitatii.

Efecte adverse:

- aritmii cardiace (se recomanda nitritii alfa-blocanti)
- hemoragii cerebrale
- asociatia cu halothanul produce fibrilatie ventriculara
- prudenta in decompensarea cordului drept la pacientul cu astm bronic si emfizem pulmonar.

*Indicatii:*

- disfunctii respiratorii asociate cu bronhospasm
- soc anafilactic
- resuscitarea stopului cardiac

- prelungirea actiunii anesteziilor locale
- topic – ca agent hemostatic la nivelul mucoaselor.

### *Noradrenalina*

Este un mediator chimic eliberat la nivel postganglionar. Reprezinta 10 – 20 % din totalul de catecolamine umane.

*Proprietati farmaceutice.* Este agonist direct al celulelor efectoare, cu efect puternic asupra alfa receptorilor si relativ redus asupra beta 2 receptorilor. Actiunea pe alfa receptori este mai slaba decat a Adrenalinei.

*Efectul cardiovascular.* In mod uzual, administrarea de Noradrenalina determina cresterea TA sistolice si diastolice si a presiunii pulsului. Debitul cardiac este nemodificat sau scazut iar rezistenta periferica totala este crescuta. Activitatea vagala compensatorie incetineste alura ventriculara. Rezistenta vasculara periferica creste in majoritatea sectoarelor vasculare, iar fluxul sanguin scade in rinichi, ficat si musculatura scheletica. Rata filtrarii glomerurale se mentine in ciuda scaderii marcate a irigatiei renale. Noradrenalina contracta arterele mezenterice si scade fluxul splahnic si hepatic. Fluxul coronarian este substantial crescut, prin coronarodilatatie si prin cresterea TA.

*Alte efecte:* hiperglicemie, dar numai dupa administrarea de doze mari; creste frecventa contractiilor uterului gravid.

*Absorbtie si metabolizare:* nu se absoarbe oral si doar putin dupa administrarea s.c. .Metabolizarea este similara cu a Adrenalinei.

### *Dobutamina*

Dobutamina este o amina sintetica asemanatoare structural cu dopamina si izoproterenolul. Are o actiune importanta pe receptorii cardiaci 1 si 1; urmarea acestei actiuni este cresterea volumului bataie si implicit a debitului cardiac. Dobutamina actioneaza si asupra receptorilor beta 2 periferici, dar efectele asupra vaselor periferice sunt mai putin pronuntate decat in cazul celorlalte catecolamine. Efectele hemodinamice sunt dozodependente, tahicardia fiind prezenta la doze mari. Dozele mari produc cresterea presiunii de umplere a ventricolului stang, scaderea rezistentei vasculare sistemice si a rezistentei vasculare pulmonare. Cresterea rezistentei vasculare sistemice nu este importanta si este determinata de cresterea fractiei de ejectie si nu prin actiunea directa a dobutamninei asupra vaselor sanguine. De asemenea, dobutamina nu actioneaza pe receptorii dopaminergici si nu influenteaza eliberarea noradrenalinei endogene, dar actioneaza direct asupra concentratiei sinaptice a catecolaminelor. Produce scurtarea timpului de conducere atrioventricular si scurtarea repolarizarii nodului sinusal. Tendinta la aritmii

este mai mica decat in cazul celorlalte catecolamine. Mareste consumul miocardic de oxigen, scade rezistenta vasculara pulmonara si creste perfuzia plamanului. Dobutamina afecteaza cel mai putin oxigenarea miocardului comparativ cu celelalte catecolamine. O atentie deosebita trebuie acordata pacientilor cu insuficienta cardiaca, ischemie miocardica acuta sau cronica. La acesti pacienti dozele administrate trebuie sa nu produca crestere importante ale frecventei cardiace sau ale presiunii arteriale pentru a nu accentua ischemia miocardica. Dobutamina nu are actiuni directe asupra perfuziei renale. Debutul actiunii este rapid (1-2 minute) iar timpul de injumatatire este de 2 – 3 minute. Nivele plasmatic constante in perfuzia continua se ating dupa 10 – 12 minute. Dobutamina se metabolizeaza predominant in tesuturi si ficat. Metabolitii dobutaminei sunt farmacologic inactivi. Dobutamina este incompatibila cu solutii alcaline, solutii care contin etanol, calciu, aminofilina, diazepam, furosemid, digoxin, hemisuccinat de hidrocoziton, clorura de K, sulfat de Mg, verapamil, streptokinaza, insulina.

#### *Interactiuni cu alte medicamente*

Administrarea concomitenta de  $\beta$ -blocanti poate atenua efectele catecolaminergice prin inhibare competitiva de receptori. In plus, predominanta efectelor alfa poate duce la vasoconstrictie periferica rezultand cresterea tensiunii arteriale.

Vasodilatatoarele predominant venoase (de ex.: nitroprusiatul de sodiu, nitriti), in combinatie cu dobutamina, pot duce o crestere mai mare a debitului cardiac si la o scadere mai pronuntata a rezistentei vasculare periferice si a presiunii de umplere ventriculara decat o pot face ele insele.

Administrarea de dobutamina poate duce la o crestere a necesarului de insulina la pacientii diabetici. Nivelul glicemiei la diabetici trebuie de aceea verificat la inceputul tratamentului cu dobutamina.

Administrarea concomitenta de inhibitori ai enzimei de conversie (exemplu, captopril) si a unor doze mari de dobutamina poate duce la o crestere a debitului cardiac insotita de o crestere a consumului de oxigen. In acest context s-a raportat aparitia durerilor toracice si a aritmiilor.

Asocierea de dobutamina cu dopamina duce (ca un rezultat al dozei de dopamina) la o crestere mai marcanta a presiunii sanguine si o scadere – sau nici o modificare – a presiunii de umplere ventriculara.

Administrarea concomitenta de IMAO este contraindicata intrucat poate duce la efecte adverse care ameninta viata, precum crize hipertensive, insuficienta cardiaca, aritmii, hemoragie intracraniana.

### Sarcina si lactatia

La gravide, dobutamina trebuie administrata doar in indicatii vitale si cand nu este disponibil un alt tratament cu risc mai scazut. Daca este necesar tratamentul in timpul alaptarii, aceasta trebuie intrerupta.

#### *Indicatii terapeutice si doze*

Tratament inotrop pozitiv al insuficientei cardiace acute sau cronice decompensata acut, de tip antero- sau/si retrograd.

#### *Posologie:*

Doza trebuie ajustata individual. Debitul perfuziei depinde de raspunsul pacientului la tratament si de aparitia efectelor adverse.

La adulti:

Experienta a aratat ca cei mai multi pacienti raspund la doze intre 2,5 si 10  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{corp}/\text{min}$ . au fost administrate la cazuri individuale.

La copii:

S-au utilizat doze intre 1 si 15  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{corp}/\text{min}$ . Exista dovezi ca doza minima eficace este mai mare la copii decat la adulti. Se recomanda atentie la doze mari. La doze peste 7,5  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{corp}/\text{min}$ . se observa cele mai multe efecte secundare si mai ales tahicardie.

#### *Contraindicatii si precautii:*

Dobutamina nu poate fi administrata in caz de:

- hipersensibilitate cunoscuta la dobutamina
- existenta unui obstacol mecanic al umplerii si/sau golirii ventriculare, ca in: tamponada cardiaca, pericardita constrictiva, cardiomiopatia hipertrofica obstructiva si stenoza aortica severa.
- stari hipovolemice severe
- administrarea concomitenta de inhibitori de monoaminoxidaza (IMAO).

La pacientii astmatici cu hipersensibilitate cunoscuta la metabisulfit de sodiu, Dobutamina nu trebuie administrata.

Dupa o administrare continua de peste 72 de ore pot apare fenomene de toleranta, ceea ce poate necesita cresterea dozajului. Dupa terapia cu dobutamina, s-au observat cresteri si descresteri regionale ale fluxului sanguin coronarian, ceea ce poate modifica consumul miocardic de oxigen. La pacientii cu boala coronariana, poate apare o deteriorare severa a simptomelor clinice, mai ales daca terapia cu dobutamina este insotita de o crestere importanta a frecventei cardiace si/sau a tensiunii arteriale. Ca in cazul tuturor substantelor inotrop pozitive, utilizarea dobutaminei la pacientii cu cardiopatie ischemica trebuie atent cântărită de la caz la caz.

### *Efecte secundare*

Chiar la doze terapeutice, frecvența cardiacă crește de obicei (cu 5 – 15 bătăi / min la cei mai mulți pacienți), la 10 % din pacienți, s-a observat o creștere de 30 bătăi/min sau mai mult. În mod similar, la doze terapeutice, s-a observat o creștere a presiunii sistolice (de 10 – 20 mmHg la cei mai mulți pacienți. La 7,5 % din pacienți, s-a observat o creștere de 50 mmHg sau mai mult.

Ocazional, s-a raportat o bruscă și pronunțată scădere a presiunii sanguine, reîntorcându-se rapid la valoarea inițială după reducerea dozei sau oprirea perfuziei. Tratamentul poate fi necesar în cazuri izolate.

Dobutamina poate determina noi aritmii ventriculare sau poate accentua aritmii ventriculare preexistente. La 5 % din pacienți s-a observat o creștere dependentă de doză a extrasistolelor ventriculare sub perfuzie de dopamina.

Foarte rar au apărut tahicardia sau fibrilația ventriculară. Pacienții cu fibrilație atrială cu ritm rapid pot prezenta o creștere marcată a frecvenței ventriculare. Tahicardia la acești pacienți se explică prin faptul că dobutamina scurtează timpul de conducere atrioventricular. Un alt efect raportat, a fost o ușoară vasoconstricție mai ales la pacienții aflați sub tratament cronic cu  $\beta$  - blocante. De asemenea, 1 – 3 % dintre pacienți pot prezenta simptome de angină pectorală. De aceea, la pacienții vârstnici cu cardiopatie ischemică severă trebuie avute în vedere efectele secundare ale dobutaminei asupra consumului miocardic de oxigen și metabolismului cardiac. Alte simptome raportate au fost cefalee, greață, dureri precordiale, palpitații. Dobutamina poate inhiba funcția plachetară, dar această inhibare este tranzitorie și se manifestă clinic numai la perfuzii continue de lungă durată. În cazul administrării paravenoase de obicei se produce un sindrom inflamator local cu grade diferite de severitate în funcție de cantitatea de dopamina perfuzată, dar au fost raportate și cazuri de necroze cutanate. Toate catecolaminele produc o scădere a K seric dar rareori se ajunge la hipokaliemie. De asemenea, s-au mai raportat apariția ocazională de rash-cutanat, febră, eozinofilie și bronhospasm. La copii, dobutamina produce o tahicardie mai pronunțată decât în cazul adultului. În ceea ce privește presiunea capilară pulmonară la copii sub 1 an s-a observat creșterea acesteia, iar la copii peste 1 an s-a observat scăderea presiunii capilare pulmonare dar mai mică decât în cazul adultului. Metabisulfitul de Na poate produce reacții de hipersensibilitate în special la astmatici. Acestea se manifestă cu diaree, crize de astm sau chiar șoc anafilactic.

### *Intoxicatia cu dobutamina*

Se manifestă cu greață, varsături, tremur, anxietate, palpitații, dureri toracice nespecifice aparute ca urmare a stimulării excesive a receptorilor .

Efectul cronotrop și inotrop pozitiv în exces determină hipertensiune, aritmii supraventriculare și ventriculare, acestea din urmă putând merge până la fibrilația ventriculară. Tot ca un efect al intoxicației cu dobutamina este citată hipotensiunea determinată de vasodilatația periferică.

#### *Tratamentul intoxicației cu Dobutamina*

Prima măsură este întreruperea administrării de dobutamina și monitorizarea atentă a parametrilor vitali. În caz de aritmii ventriculare severe se vor administra  $\beta$  - blocanți sau alte antiaritmice. Dacă dobutamina a fost administrată pe cale orală, se indică utilizarea de carbune activat. La ora actuală nu au fost evaluate beneficiile dializei sau ale diurezei forțate în tratamentul intoxicației cu dobutamina.

#### *Dopamina*

Precursor metabolic al Adrenalinei și Noradrenalinei, neurotransmitator central.

*Proprietati farmacologice:* efectele cardiovasculare sunt mediate de receptori specifici. În concentrații scăzute întâi interacționează cu receptorii dopaminergici D1 renali, mezenterici și coronarieni inducând vasodilatație, creșterea ratei de filtrare glomerulară, creșterea fluxului plasmatic renal și a eliminării de  $\text{Na}^+$ . Ca urmare, Dopamina este utilă în tratamentul starilor asociate cu DC scăzut și funcție renală compromisă, cum ar fi șocul cardiogen și șocul hipovolemic.

La concentrații mai mari, exercită efect inotrop pozitiv asupra miocardului, acționând pe receptorii beta 1. De asemenea, determină eliberarea de Noradrenalina de la nivelul terminației nervoase. Tahicardia este mai redusă decât cea indusă de izoproterenol. Modificări asupra patului vascular periferic sunt mici la doze mici. La doze mari, prin acțiune pe alfa 1 receptori se produce vasoconstricție.

Se administrează numai i.v. în perfuzie, în doze de 2 – 5  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ , putând crește la 20 – 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  la nevoie.

Înainte de a fi administrat în șoc, trebuie corectată hipovolemia prin administrarea de fluide și sânge și se va monitoriza bolnavul pe tot timpul administrării drogului. Dacă apar grețuri, varsături, cefalee, tahicardie, HTA se reduce ritmul sau se întrerupe administrarea.

#### *Efedrina*

##### *Proprietati farmacologice*

Efedrina are acțiune directă și indirectă asupra receptorilor adrenergici. Are efecte alfa și beta adrenergice și efecte stimulatorie puternice asupra

sistemului nervos central. Desi mai slaba, actiunea sa este mai pelungita decat cea a adrenalinei. Efectele sale terapeutice constau in cresterea debitului cardiac, a presiunii arteriale si a rezistentei vasculare periferice. Tahicardia indusa de efedrina este mai putin importanta decat cea observata dupa adrenalina. La nivelul aparatului respirator produce bronhodilatatie. Scade motilitatea intestinala, relaxeaza peretele vezicii urinare si reduce activitatea uterina. Stimuleaza centrul respirator, dilata pupila, dar nu afecteaza reflexele de adaptare la lumina. Principala sa indicatie este hipotensiunea aparuta dupa anestezia de conducere.

Alte indicatii terapeutice ale Efedrinei sunt: prevenirea bronhospasmului in cazul pacientilor astmatici, tratamentul congestiei nazale, tratament adjuvant in myastenia gravis si enurezis nocturn, bloc cardiac cu sincopa, insuficienta cardiaca, hipertrofie de prostata.

Reactii adverse: nervozitate, insomnie, slabiciune musculara, palpitatii. La doze mari pot provoca depresie miocardica, hiperglicemie si tahifilaxie.

Sunt importante de cunoscut si anumite interactiuni medicamentoase ale Efedrinei, cele mai importante constand in diminuarea actiunii bronhodilatatoare a dexametazonei si in scaderea terapeutic al Guanetedinei.

*Metaraminolul.* Ca si Efedrina, poseda atat efecte directe cat si indirecte. Totusi, efectele periferice vasculare par a fi mai pregnante decat cele care apar dupa administrarea Efedrinei. Datorita stimulării adrenergice, Metaraminolul creste rezistenta periferica totala si TA. Are si efecte de stimulare directa cardiaca dar mai reduse ca Efedrina.

Descarca si inlocuieste Noradrenalina din veziculele de stocaj, actionand ca un fals transmitator, apoi este eliberat ca urmare a stimulării nervoase simpatic. Ca rezultat tonusul vascular este redus si determina scaderea presiunii sanguine. Din acest motiv administrarea peste 2 ore a Metaraminolului este urmata de hipotensiune.

*Metoxamina* – agonist  $\alpha$  adrenergic, produce vasoconstrictie, fara sa stimuleze sistemul nervos central.

Datorita efectelor  $\alpha$  adrenergice produce cresterea TA sistolice si diastolice.

*Izoproterenolul* este o catecolamina sintetica cu efect puternic de stimulare a receptorilor  $\beta_1$  si  $\beta_2$  si actiune nesemnificativa pe  $\alpha_1$ .

Contractilitatea miocardica, frecventa cardiaca, presiunea arteriala sistemica si automatismul cresc iar rezistenta vasculara sistemica (musculara, renala si pulmonara) si presiunea diastolica scade.

Actiunea principala este de crestere a debitului cardiac si ocazional o reducere a presiunii arteriale medii.

Tahicardia excesiva și hipotensiunea diastolică pot reduce perfuzia coronariană simultan cu creșterea nevoilor de  $O_2$ . Ca urmare a tahicardiei, aceste acțiuni, alături de creșterea incidentei disritmiilor ventriculare și devierea fluxului spre musculatura scheletică, scad beneficiul acestei catacolamine, în particular la bolnavii cu suferință coronariană.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Baldea S, Szegedi L. Stabilitate hemodinamică prin asocierea Efedrina – Metoprolol în anestezia subarahnoidiană pentru chirurgia traumatică a membrului inferior la vârstnicii coronarieni. *Jurnalul Român de Anestezie Terapie Intensivă* 2007; 2 (14): 81–86.
2. Bonnet F, Delaunay L. Agonistes alpha 2 adrenergiques, In: *Anesthésie Réanimation Chirurgicale*, editor Kamram Samii, Ed. Flammarion, 1995.
3. Brown M. Hypokalemia from  $\alpha_2$  – receptor stimulation by circulating Epinephrine. *Am J Cardiol* 1985; 56:3.
4. Dhainaut FJ, Perret C. *Traité de réanimation médicale*, Ed. Flammarion, 1996.
5. Dupont WF, et al. Intraoperative low dose Dobutamine echocardiography during carb surgery: factors associated with improved postrevascularization myocardial function. *Anesthésia Analgesia* 2000; 25 (90):523.
6. Ionescu D. Actualități în farmacologia substanțelor inotrope, In: *Anestezia și Terapie Intensivă la pacientul cu afecțiuni cardiovasculare*, sub redacția Mitre C; Acalovschi I, Ed. Clusium, 2007.
7. Mac Gresor DA, Smith TE, Prielip BC. Pharmacokinetics of Dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology* 2000; 92:338–346.
8. Moss J, Craig P. Le système nerveux autonome, In: *Anesthésie*, editor Miller R, Ed. Flammarion, 1996.
9. Schaffler A, Braun J, Renz U. *Ghid Clinic*, Ed. Medicala 1995.
10. Stoelting RK, Hiller SC. Digitalis and related drugs, In: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*, editors Stoelting RK, Hiller SC, Ed. Lipincot – Williams and Wilkins, Philadelphia 2006.
11. Vaida S. Guidelines for managing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery, In: *Actualități în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență*, Editori Sandesc D, Bedreag O, Papurica M, Ed. Mirton 2008.