

Choc cardiogénique sévère : quel régime thérapeutique médicamenteux optimal ? Intérêt de l'association vasopresseurs–inotropes avec effet vasodilatateur

Optimal Drug Regimen for Cardiogenic Shock: How to Handle Inopressors and Inodilators

B. Duceau · R. Pirracchio

Reçu le 28 novembre 2016 ; accepté le 4 janvier 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé La mortalité du choc cardiogénique stagne malgré l'amélioration de la prise en charge des syndromes coronariens aigus. Le traitement symptomatique consiste à rétablir un débit cardiaque adapté aux besoins métaboliques par l'optimisation des conditions de charge et des ressources inotropes myocardiques. Cela nécessite l'introduction de catécholamines ou de substances apparentées, dont le meilleur régime fait débat. S'il semble clair que la dopamine ne doit plus être utilisée dans le traitement du choc cardiogénique, plusieurs études ont révélé une augmentation de la mortalité en cas d'utilisation isolée de catécholamines à effet vasoconstricteur prédominant (*inopresseurs*) comme la noradrénaline ou l'adrénaline chez les patients en choc cardiogénique. Il existe un fort rationnel à l'utilisation des *inodilateurs* (dobutamine, lévosimendan, inhibiteur de la phosphodiesterase III) qui cumulent un effet inotrope positif améliorant la contractilité myocardique et un effet vasodilatateur périphérique améliorant la postcharge. Chez les patients les plus graves, la combinaison thérapeutique *inopresseur–inodilatateur* semble associée à un meilleur pronostic en comparaison à un *inopresseur* isolé. Le lévosimendan pourrait être une alternative intéressante, mais il n'a pas fait la preuve de sa supériorité à long terme dans la population des patients en choc cardiogénique. Il est néanmoins recommandé dans le cas du patient en choc cardiogénique sous traitement par bêtabloquants, du fait de son mécanisme d'action shuntant le récepteur bêta-adrénergique. En conclusion, un *inodilata-*

teur, préférentiellement la dobutamine, devrait être introduit en cas de choc cardiogénique. Un *inopresseur*, préférentiellement la noradrénaline, devrait être introduit devant une hypotension importante ou persistante, mais toujours en association avec un *inodilatateur*.

Mots clés Choc cardiogénique · Dobutamine · Catécholamines · Agents vasodilatateurs (*inodilateurs*) · Agents cardiotoniques (inotropes)

Abstract Cardiogenic shock mortality remains a significant issue despite substantial improvements in the treatment of acute coronary syndromes. Cardiogenic shock treatment aims at restoring adequate end-organ perfusion. This treatment essentially relies on inotropes and/or vasopressors but the optimal combination is still unknown. While it seems clear that dopamine should not be used in this indication, there is also upcoming evidence showing that *inopressors* alone (norepinephrine, epinephrine, high-dose dopamine) are associated with a higher mortality. On the contrary, there is a strong rationale for the use of *inodilators* (dobutamine, levosimendan, phosphodiesterase III inhibitors), that at the same time, improve cardiac contractility and decrease left ventricular afterload. In patients with most severe conditions, a combination of *inopressors* and *inodilators* seems to be associated with a better outcome than *inopressor* alone. Although levosimendan seems to offer an appealing alternative to dobutamine, there is no evidence showing an improved long-term survival with levosimendan. However, because levosimendan is a calcium sensitizer and thus shunts the beta-adrenergic receptor, it seems to be the drug of choice for cardiogenic shock in patients under beta-blockers. Hence, the management of cardiogenic shock should rely first on *inodilators*, preferably dobutamine. An *inopressor*, preferably norepinephrine, should be used in case of persistent or initial

B. Duceau · R. Pirracchio (✉)
Service d'anesthésie-réanimation,
hôpital européen Georges-Pompidou,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
20, rue Leblanc,
F-75015 Paris, France
e-mail : romain.pirracchio@aphp.fr

significant hypotension, but always in association with an *inodilator*.

Keywords Shock · Cardiogenic · Dobutamine · Catecholamines · Vasodilator agents · Cardiotonic agents

Introduction

Le choc cardiogénique se caractérise par une insuffisance circulatoire provoquant un déséquilibre entre transport en oxygène et besoins métaboliques, lié à une diminution du débit cardiaque, en l'absence d'hypovolémie. La définition standard, proposée par un panel d'experts [1], repose sur l'association de trois critères :

- une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg pendant 30 minutes ;
- une congestion pulmonaire ou une élévation des pressions de remplissage ;
- des signes d'hypoperfusion périphérique.

Dans 70 % des cas, l'origine du choc cardiogénique fait suite à un syndrome coronarien aigu [2], et un choc cardiogénique complique entre 5 et 15 % des syndromes coronariens aigus [3,4]. Les autres étiologies (cardiopathie rythmique, cardiopathie valvulaire, cardiopathie de stress, cardiopathie du post-partum, cardiopathie toxique, cardiopathie septique) sont plus rares.

La mortalité liée au choc cardiogénique reste très élevée, entre 40 et 50 % [3,4]. Le traitement repose sur :

- le traitement étiologique, qui consiste le plus souvent en une revascularisation d'une cardiopathie ischémique (grade IC, Tableau 1) [5] ;
- un traitement symptomatique qui doit assurer la prise en charge des défaillances d'organes et l'optimisation hémodynamique, conditions nécessaires, mais non suffisantes pour éviter l'évolution naturelle vers une défaillance multiviscérale ;
- le recours aux assistances cardiaques mécaniques [5].

Si la place de la revascularisation ne fait plus débat, le régime optimal d'inotropes et de substances vasoactives ainsi que la place et le timing des assistances cardiaques mécaniques restent débattus dans la littérature médicale.

Dans cette revue, nous discuterons tout particulièrement de l'intérêt des différents régimes de catécholamines et notamment de la place des agents inotropes vasodilatateurs (*inodilatateurs*) et inotropes vasopresseurs (*inopresseurs*) dans la prise en charge des chocs cardiogéniques par défaillance cardiaque gauche. En nous fondant sur les données actuelles de la littérature médicale, nous tenterons ainsi de

décrire un algorithme optimal de prise en charge médicamenteuse des patients en choc cardiogénique. Nous n'aborderons pas les indications d'assistance circulatoire ni les défaillances cardiaques droites aiguës.

Aspects physiologiques et physiopathologiques

Impact des conditions de charge sur l'éjection ventriculaire gauche

La loi de Frank et Starling [6] illustre, pour les fibres musculaires cardiaques, la relation entre la tension précédant la contraction et la force de la contraction. En pratique, cette relation explique que le volume d'éjection systolique (VES) soit directement lié à la précharge ventriculaire. Dans des conditions normales d'inotropisme, la première partie de cette relation décrit une pente de recrutement selon laquelle toute augmentation de précharge induit une augmentation du VES. La relation atteint ensuite un plateau à partir duquel toute augmentation supplémentaire de précharge n'entraîne pas d'augmentation du VES mais génère une congestion, c'est-à-dire une augmentation des pressions de remplissage.

Au cours du choc cardiogénique, l'effondrement de l'inotropisme se traduit par une modification de la relation décrite par Frank et Starling avec, comme caractéristique, un plateau atteint beaucoup plus précocement. Dans cette situation, le ventricule gauche est donc très peu dépendant des conditions de précharge. En revanche, l'analyse des courbes pression-volume ventriculaires suggère l'existence d'une forte dépendance à la postcharge en cas de choc cardiogénique (Fig. 1, adaptée de Klabunde [7], pp 216–222). En effet, lorsque l'inotropisme ventriculaire est effondré (élastance ventriculaire faible ou *end-systolic elastance*, E_{cs}), une modification même minime de la postcharge (E_a pour élastance artérielle) entraîne une variation importante du VES. Cette hypothèse a été confirmée lors d'études cliniques au cours desquelles l'administration de nitroprussiate de sodium, un puissant vasodilatateur, entraîne une augmentation du VES chez des patients en insuffisance cardiaque congestive [8,9].

Ainsi, en l'absence de prise en charge thérapeutique, le choc cardiogénique évolue selon un cercle vicieux : la diminution du débit cardiaque induit une augmentation des résistances vasculaires périphériques, qui se traduit par une augmentation de la postcharge, celle-ci diminuant d'autant l'éjection systolique. L'augmentation de la précharge aboutit en outre à une augmentation du travail myocardique et à une augmentation des pressions de remplissage d'amont pouvant conduire au développement d'un œdème pulmonaire. L'hypoxie et l'hypoperfusion coronaire aggravent le déséquilibre entre apports et besoins en oxygène, entraînant à leurs tours une réduction de la contractilité myocardique et donc du

Tableau 1 Tableau récapitulatif extrait des recommandations de l'European Society of Cardiology concernant le choc cardiogénique [5]. Traduction personnelle des auteurs

Recommandations concernant la prise en charge de patients en choc cardiogénique	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Chez tous les patients suspects de choc cardiogénique, un ECG et une échocardiographie doivent être réalisés	I	C
Tout patient en choc cardiogénique doit être rapidement transféré dans un centre ayant la possibilité de réaliser une coronarographie 24 heures/24 7 jours/7 et un service de réanimation ou de soins intensifs cardiologiques dans lequel une assistance mécanique cardiaque peut être mise en œuvre à court terme	I	C
Tout patient ayant un syndrome coronarien aigu compliqué d'un choc cardiogénique doit bénéficier d'une coronarographie dans les 2 heures après admission hospitalière, avec un objectif de revascularisation coronaire	I	C
Il est recommandé de monitorer en continu l'ECG et la pression artérielle sanguine	I	C
Il est recommandé un monitoring invasif de la pression artérielle sanguine	I	C
Une épreuve de remplissage (NaCl 0,9 % ou Ringer Lactate, > 200 ml en 15–30 minutes) est recommandée en première ligne de traitement s'il n'y a pas de signe de surcharge hydrique	I	C
L'administration intraveineuse d'agents inotropes (dobutamine) peut être envisagée pour améliorer le débit cardiaque	II b	C
Les vasopresseurs (noradrénaline préférée à la dopamine) peuvent être envisagés pour maintenir la pression artérielle systolique en cas d'hypoperfusion persistante	II b	B
La contre-pulsion intra-aortique n'est pas recommandée en routine dans le choc cardiogénique	III	B
Une assistance circulatoire mécanique peut être envisagée à court terme dans les chocs cardiogéniques réfractaires en se fondant sur l'âge du patient, ses comorbidités et son statut neurologique	II b	C

débit cardiaque. Par ailleurs, l'hypoperfusion périphérique va provoquer à court terme une cascade pro-inflammatoire mimant la réponse inflammatoire systémique observée au cours du choc septique, et aboutissant secondairement à une chute des résistances vasculaires périphériques, ce qui a pour conséquence une aggravation de la perfusion coronaire et une défaillance multiviscérale [10].

Optimisation thérapeutique des conditions de charge au cours du choc cardiogénique

Comme décrit dans le chapitre précédent, des conditions de charge défavorables aggravent la situation au cours du choc cardiogénique. Les trois composantes à prendre en compte (en plus d'une prise en charge étiologique immédiate) dans

le traitement du choc cardiogénique sont l'optimisation de la précharge, de la postcharge et des ressources inotropes myocardiques.

Dans cette revue, nous nous focaliserons sur les options thérapeutiques médicamenteuses, car si les *inodilatateurs* et *inopresseurs* sont largement utilisés chez les patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë dans une unité de soins continus ou intensifs [11], le meilleur régime de médicament fait débat. Il est néanmoins utile de rappeler l'intérêt de certains supports thérapeutiques mécaniques, au premier rang desquels la ventilation mécanique en pression positive [12] qui permet de diminuer simultanément la précharge et la postcharge ventriculaire gauche, favorisant ainsi l'éjection ventriculaire tout en optimisant les conditions métaboliques de travail ventriculaire gauche [13,14].

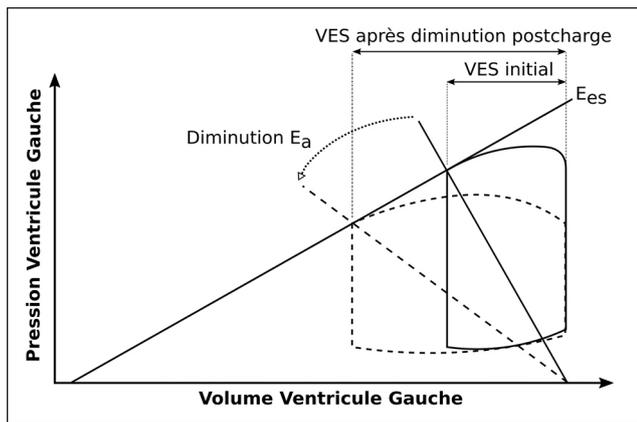


Fig. 1 Courbes pression–volume représentant un cycle systole–diastole du ventricule gauche dans une situation de choc cardiogénique (lignes pleines) et après diminution de la postcharge (lignes pointillées). La droite E_{es} représente l'inotropisme (élastance ventriculaire ou *end-systolic elastance*), le coefficient directeur de cette droite est faible dans le contexte du choc cardiogénique. La valeur absolue du coefficient directeur de la droite E_a (élastance artérielle) représente la postcharge. Une diminution même faible de la postcharge entraîne une augmentation importante du volume d'éjection systolique. VES : volume d'éjection systolique. Pour plus de détails, voir Klabunde [7], pp 216–222

L'optimisation hémodynamique vise à rétablir un débit cardiaque adapté aux besoins métaboliques. Il n'existe pas de preuve sur les objectifs hémodynamiques dans le choc cardiogénique. Par analogie avec le choc septique, les recommandations d'experts proposent d'atteindre une pression artérielle moyenne entre 65 et 70 mmHg [1], à adapter spécifiquement au terrain éventuel du patient (antécédents hypertensifs). Il est recommandé de monitorer le débit cardiaque ainsi que les marqueurs d'hypoxie tissulaire (lactate, fonctions rénale et hépatique) et d'adaptation du débit cardiaque aux besoins métaboliques (ScO_2 ou $ScvO_2$) [1,5].

Avant l'introduction de catécholamines ou d'autres agents inotropes, la première étape est d'éliminer une composante hypovolémique. Aussi est-il recommandé d'évaluer le statut volémique du patient et, en cas de doute sur une hypovolémie, de réaliser un test de remplissage par cristaalloïdes (> 200 ml en 15–30 minutes) (grade IC, Tableau 1) [5]. Ce test de remplissage est néanmoins déconseillé en cas de signes cliniques de surcharge et ne sera que peu efficace pour optimiser le débit cardiaque devant la faible précharge dépendance.

La deuxième étape est l'introduction d'un support médicamenteux spécifique. Les *inodilatateurs* semblent être la thérapeutique de choix en première intention. Nous verrons néanmoins dans le reste de cette revue que la substance idéale n'existe pas et que de nombreux débats persistent quant au régime thérapeutique optimal chez les patients les plus graves.

Description des agents médicamenteux inotropes et vasoactifs

Inodilatateurs

Les agents *inodilatateurs* (Tableau 2, inspiré de Samii et al. [15], pp 174–184) combinent une action inotrope positive et un effet vasodilatateur périphérique. Ils sont responsables à la fois d'une diminution des résistances veineuses vasculaires systémiques et d'une augmentation de la capacitance veineuse. L'effet sur le compartiment veineux est responsable d'une diminution du retour veineux et donc d'une diminution de la précharge ventriculaire gauche. Cet effet diminue le travail ventriculaire tout en limitant les conséquences congestives de la défaillance cardiaque gauche. L'effet sur le compartiment artériel ainsi que l'effet cardiaque direct améliorent l'éjection ventriculaire gauche en combinant une augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme cardiaque, ainsi qu'une vasodilatation artériolaire responsable d'une diminution de la postcharge (Fig. 2, adaptée de Funk et al. [16,17]).

Les principaux agents *inodilatateurs* sont :

- les catécholamines inodilatatrices dont la dobutamine est le chef de file ;
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase III (énoximone et milrinone) ;
- le lévosimendan.

Catécholamines inodilatatrices

Les différentes catécholamines et leurs effets respectifs sont décrits dans les Tableaux 2, 3. Elles sont utilisées dans le choc cardiogénique pour leur effet sur le récepteur bêta-1-adrénergique cardiaque, qui provoque une augmentation de production d'AMP cyclique dans la cellule myocardique, induisant une augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, du dromotropisme et du bathmotropisme cardiaque. L'activité vasodilatatrice des catécholamines *inodilatatrices*, liée à leur activité bêta-2-adrénergique sur le muscle lisse vasculaire permet également de diminuer la postcharge.

La dobutamine présente théoriquement le meilleur profil avec une activité bêta-adrénergique prédominante. Malgré cela, il a été suggéré que la dobutamine puisse induire une augmentation de la mortalité dans une population où la prévalence de la cardiopathie ischémique est élevée. Mais il semble que si l'utilisation de dobutamine peut induire une augmentation de la consommation myocardique en oxygène *in vivo* dans des modèles animaux [18], celle-ci ne s'accompagne pas pour autant d'un découplage significatif entre consommation myocardique en oxygène et travail myocardique à des doses thérapeutiques [19].

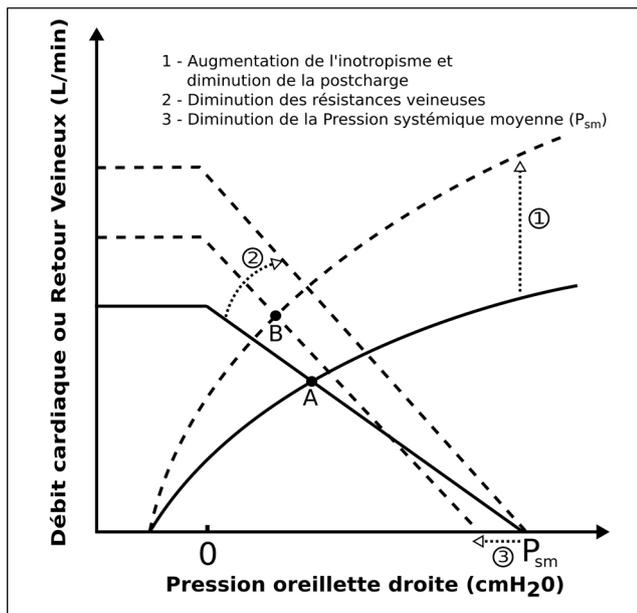


Fig. 2 Effet des *inodilatateurs* sur le retour veineux et le débit cardiaque, exemple de la dobutamine. Ce diagramme superpose la courbe de Frank-Starling (débit cardiaque en fonction de la pression auriculaire droite) ainsi que la courbe de retour veineux (retour veineux en fonction de la pression auriculaire droite). L'intersection des deux courbes représente la résultante des deux relations en termes de débit cardiaque. La dobutamine, en entraînant des modifications de ces deux courbes (en pointillés), améliore le débit cardiaque (passage du point d'intersection A au point B). P_{sm} : pression systémique moyenne, intersection de la courbe de retour veineux avec l'axe des abscisses. Figure adaptée de Funk et al. [16,17]

Dans une étude ancillaire de l'étude FIRST (essai thérapeutique randomisé évaluant l'intérêt de l'époprosténol dans l'insuffisance cardiaque congestive, arrêté précocement devant une surmortalité), les 80 patients ayant reçu de la dobutamine avaient une mortalité plus élevée que les patients qui n'en avaient pas reçu (mortalité respective de 70,5 versus 37,1 % $p = 0,0001$) [20]. Dans l'analyse post-hoc de l'essai randomisé ESCAPE ($n = 433$), une analyse ajustée sur un score de propension retrouvait une surmortalité à six mois dans le groupe de patients ayant reçu des *inodilatateurs* (hasard ratio = 2,14 ; IC 95 % : [1,10–4,15] ; $p = 0,024$) [dobutamine : 86 %, milrinone : 40 % et dopamine : 23 % des patients de ce groupe] [21]. Dans la cohorte internationale rétrospective ALARM-HF (4 953 patients en décompensation cardiaque aiguë, dont 520 en choc cardiogénique), on observait chez les patients recevant des inotropes ou des vasopresseurs une augmentation de la mortalité hospitalière à 25,9 versus 5,2 % en analyse non ajustée ($p < 0,0001$) [22]. Ces résultats, possiblement biaisés par le fait que les catécholamines sont introduites chez les

patients les plus graves, étaient néanmoins confirmés après ajustement par un score de propension visant à corriger ce biais d'allocation. En effet, recevoir un inotrope vasodilatateur (dopamine ou dobutamine) ou un vasopresseur (noradrénaline) était respectivement associé à une multiplication par 1,5 et 2,5 de la mortalité hospitalière. Enfin, une méta-analyse de 13 études randomisées contrôlées concernant l'utilisation de la dobutamine versus placebo ou soins standard retrouvait une augmentation non significative de la mortalité dans le groupe dobutamine (odds ratio = 1,47 ; IC 95 % : [0,98–2,21] ; $p = 0,06$) [23]. Dans cette méta-analyse, 42 % du poids des résultats se fondaient sur une étude ($n = 299$) arrêtée prématurément pour surmortalité importante dans le groupe dobutamine [24]. Il est à noter que l'ivabradine, inhibiteur spécifique des canaux intervenant dans l'automatisme de la dépolarisation cardiaque, a montré son intérêt pour limiter l'effet tachycardisant potentiellement délétère de la dobutamine sans diminuer le débit cardiaque, dans une population de patients en choc cardiogénique [25]. Des travaux de plus grande envergure restent nécessaires pour confirmer ce premier résultat.

La dopexamine, analogue synthétique de la dopamine, a une action sur les récepteurs dopaminergiques et sur les récepteurs bêta-2-adrénergiques, mais contrairement à la dopamine, n'a pas d'action sur les récepteurs alpha-adrénergiques. La dopexamine est responsable par son effet bêta-2-adrénergique d'une vasodilatation proche de celle observée avec la dobutamine. Elle a été proposée notamment dans le choc septique pour améliorer la perfusion d'organe sur des marqueurs indirects (perfusion hépatosplanchnique, fonction rénale), dans des essais de petite taille avec des résultats contradictoires [26–29]. Dans l'unique étude comparative utilisant la dopexamine en contexte de choc cardiogénique (20 patients), les auteurs ne retrouvaient pas de différence sur la consommation myocardique en oxygène entre l'association dopamine–dopexamine et dopamine–dobutamine. La dopexamine n'est plus disponible en France suite à un retrait de l'AMM en septembre 2012, mais reste disponible dans d'autres pays européens.

Les résultats des différentes études détaillés ci-dessus expliquent les recommandations en faveur d'une utilisation prudente des inotropes dans l'insuffisance cardiaque aiguë avec signes d'hypoperfusion périphérique (grade IIB, Tableau 1) [5]. Il convient de noter qu'au-delà du schéma non prospectif et/ou non randomisé de la plupart de ces études, leurs critères d'inclusion ne correspondent pas forcément aux patients de réanimation. En effet, ces études incluaient des patients en insuffisance cardiaque aiguë et non uniquement des patients en choc cardiogénique chez lesquels l'utilisation d'*inopresseurs* pourrait avoir un bénéfice plus important. De plus, le biais d'allocation du traitement n'a pas toujours été pris en compte. Ainsi, dans les recommandations d'experts sur le choc cardiogénique, les

Tableau 2 Récapitulatif de la pharmacodynamie, de la pharmacocinétique, des effets myocardiques et des effets secondaires des principales substances *inodilatatrices*. AMPc : adénosine monophosphate cyclique. DA : récepteurs dopaminergiques. ND : pas de donnée. Pour plus de détails, le lecteur peut se référer à Samii et al. [15], pp 174–184

	Dobutamine	Milrinone/énoximone	Lévosimendan	Dopexamine
Pharmacodynamie	- Agoniste adrénergique - $\beta_1 > \beta_2 \gg \alpha$ Augmentation de la production d'AMPc dans la cellule myocardique par stimulation du récepteur β_1 -adrénergique	Inhibiteur de la phosphodiésterase III, diminution de la dégradation de l'AMPc dans la cellule myocardique	- Sensibilisateur calcique par fixation du calcium à la troponine C dans la cellule myocardique - Vasodilatateur systémique par ouverture de canaux potassiques dans la cellule musculaire lisse vasculaire	- Agoniste dopaminergique synthétique. Agoniste DA1/DA2 et β_2 -adrénergique - Pas de composante α -adrénergique
Effet inotrope	++	++	++	+
Effet chronotrope	++	+	+	+
Effet vasculaire	Vasodilatateur ++	Vasodilatateur ++	Vasodilatateur ++	Vasodilatateur ++
Consommation myocardique en O ₂	↑↑	↔ théoriquement	↔ théoriquement	↑
Pression artérielle pulmonaire d'occlusion	↓	↓	↓	ND
Demi-vie	2–3 minutes	Deux heures	- Une heure, mais métabolite actif 80 heures	Sept minutes
Effets secondaires	Hypotension, tachycardie, arythmie	- Hypotension, tachycardie et arythmie - Vasodilatation pulmonaire	Hypotension, tachycardie et arythmie - Risque d'accumulation du métabolite en cas d'insuffisance hépatique	Tachycardie et arythmie

Tableau 3 Récapitulatif de la pharmacodynamie, de la pharmacocinétique, des effets myocardiques et des effets secondaires des principales substances *inoconstrictrices*. DA : récepteurs dopaminergiques. Pour plus de détails, le lecteur peut se référer à Samii et al. [15], pp 174–184

	Noradrénaline	Adrénaline	Dopamine
Pharmacodynamie	- Agoniste adrénergique $\alpha_1 \gg \beta_1$ - Vasoconstriction par activation de la phospholipase C et augmentation de la concentration calcique dans la cellule musculaire lisse	- Agoniste adrénergique α et β - Effets similaires à ceux décrits pour la dobutamine et la noradrénaline	- Effet direct sur les récepteurs α et β -adrénergiques et dopaminergiques (récepteurs DA1, vasodilatation rénale et mésentérique). Précurseur de la noradrénaline - Effets dose-dépendants
Effet inotrope	0/+	+++	+ /+++ (dose-dépendant)
Effet chronotrope	0/+	+++	++
Effet vasculaire	Vasoconstricteur +++	Vasoconstricteur ++	0 /+ /+++ (dose-dépendant)
Consommation myocardique en O ₂	↔/↑	↑↑	↑
Pression artérielle pulmonaire d'occlusion	↔/↓	↔/↓	↔
Demi-vie	2–3 minutes	2 minutes	2 minutes
Effets secondaires	Arythmies, augmentation possible de la post-charge	Arythmies, ischémie myocardique par déséquilibre besoin/apport, hypokaliémie, hyperglycémie	Effet vasoconstricteur artériel pulmonaire. Effet vasoconstricteur coronaire

inodilatateurs, et plus spécifiquement la dobutamine, restent recommandés avec un accord fort pour le traitement des chocs cardiogéniques [1]. Il apparaît néanmoins important d'examiner l'effet différentiel des alternatives ou des associations thérapeutiques médicamenteuses souvent utilisées dans les formes graves de choc cardiogénique, c'est-à-dire les formes non suffisamment améliorées par l'introduction de dobutamine.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase III

La milrinone et l'énoximone sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase III (PDE III) qui agissent en inhibant la dégradation de l'AMP-cyclique dans la cellule musculaire cardiaque, augmentant ainsi l'inotropisme cardiaque. La milrinone est plus efficace pour abaisser les pressions de remplissage ventriculaires que la dobutamine, et a une action vasodilatatrice plus marquée [30]. Même si la milrinone a un effet tachycardisant, cet effet moins marqué par rapport à la dobutamine va entraîner une augmentation de la consommation myocardique en oxygène moins élevée que la dobutamine [31]. Il n'existe actuellement pas d'évaluation bien conduite de l'utilisation des inhibiteurs de la PDE III dans le choc cardiogénique. Dans l'étude OPTIME-CHF évaluant l'intérêt de l'ajout de la milrinone à la prise en charge standard de patients en décompensation d'insuffisance cardiaque chronique, les patients présentant un choc cardiogénique

étaient exclus [32]. Yamani et al. ne retrouvaient pas de différence de mortalité hospitalière dans un essai rétrospectif comportant 329 patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë, hors contexte de choc cardiogénique, entre les patients traités par milrinone et par dobutamine, avec des mortalités respectives de 7,8 et 10 %.

Lévosimendan

Le lévosimendan est un *inodilatateur* qui agit sur la cellule musculaire cardiaque comme sensibilisateur calcique, en augmentant la sensibilité de la troponine C au calcium, favorisant ainsi la contractilité myocardique indépendamment des récepteurs bêta-adrénergiques [33]. Son effet vasodilatateur systémique est médié par l'ouverture de canaux potassiques entraînant une hyperpolarisation de la cellule musculaire lisse [34]. On lui confère également des propriétés anti-inflammatoires, de diminution de la sidération myocardique et de restauration du couplage ventriculo-aortique [35]. Son mécanisme d'action lui confère des avantages par rapport aux catécholamines *inodilatatrices* : l'absence d'élévation de la concentration calcique intracellulaire permet une moindre augmentation de consommation myocardique en oxygène [36]. De plus, il n'y a pas de tachyphylaxie contrairement aux catécholamines dont la perfusion prolongée entraîne une *down-regulation* des récepteurs bêta-adrénergiques cardiaques.

Les avantages hémodynamiques du lévosimendan ont été suggérés dès le début des années 2000. Dans l'essai randomisé de phase II LIDO, comparant le lévosimendan à la dobutamine chez 203 patients en insuffisance cardiaque aiguë avec bas débit cardiaque, une plus grande proportion de patients du groupe lévosimendan ont présenté le critère de jugement principal d'amélioration de 30 % du débit cardiaque et de diminution de 25 % des pressions artérielles pulmonaires (28 % groupe lévosimendan versus 15 % groupe dobutamine ; $p = 0,022$) [37]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude RUSSLAN [38]. Le critère de jugement secondaire de l'étude LIDO retrouvait une diminution statistiquement significative de la mortalité à six mois (26 % groupe lévosimendan versus 38 % groupe dobutamine ; hasard ratio = 0,57 ; IC 95 % : [0,34–0,95] ; $p = 0,029$). L'essai clinique randomisé en double insu SURVIVE avait comme objectif d'évaluer l'impact du lévosimendan sur la mortalité à 180 jours dans une population de patients en insuffisance cardiaque aiguë nécessitant l'introduction d'un support inotrope, avec exclusion des patients ayant une pression artérielle systolique inférieure à 85 mmHg de manière prolongée. Cependant, les auteurs n'ont pas observé de différence de mortalité à six mois chez les 1 327 patients inclus [39].

Des essais de plus petite taille, incluant spécifiquement des patients ayant un choc cardiogénique, ont été menés. Dans un essai observationnel monocentrique de 56 patients, l'ajout de lévosimendan chez 25 patients traités par l'association noradrénaline–dobutamine permettait une augmentation significative de l'index cardiaque (2,1 [écart-type (ET) : 0,56] à 3,0 [ET : 1,11] l/min par mètre carré ; $p < 0,01$) et une diminution significative des résistances vasculaires systémiques [40]. Une meilleure amélioration de l'index cardiaque en faveur du groupe lévosimendan a également été retrouvée dans une étude monocentrique ouverte ayant randomisé 22 patients en choc cardiogénique pour recevoir du lévosimendan ou de la dobutamine. Néanmoins, aucune différence de mortalité à un an n'était retrouvée [41]. À noter, la comparaison du lévosimendan à un placebo dans l'essai REVIVE qui, après la randomisation de 600 patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë sans choc cardiogénique, a retrouvé une augmentation significative du nombre d'arythmies cardiaques ainsi que d'hypotension dans le groupe lévosimendan [42]. Enfin, une étude randomisée monocentrique ouverte a comparé l'ajout de lévosimendan ou d'énoximone chez des patients en choc cardiogénique réfractaire, c'est-à-dire présentant des signes d'hypoperfusion malgré le traitement standard (revascularisation, ballon de contre-pulsion intra-aortique, catécholamines). Cette étude a été arrêtée précocement après inclusion de 32 patients, en raison d'une surmortalité dans le groupe énoximone (37 versus 69 % ; $p = 0,023$) [43].

Le lévosimendan semble avoir un intérêt particulier, au moins à court terme, chez les patients bêtabloqués, car l'effet de cette substance n'est pas médié par le récepteur bêta-

adrénergique cardiaque. Une analyse post-hoc de l'étude SURVIVE retrouvait une diminution significative de la mortalité avec le lévosimendan dans le sous-groupe des 669 patients traités par bêtabloquants au long cours (mortalité à j5 : 1,5 % dans le groupe lévosimendan contre 5,1 % dans le groupe dobutamine ; hasard ratio = 0,29 ; IC 95 % : [0,11–0,78] ; $p = 0,01$) [44].

Les recommandations européennes concluent donc que le lévosimendan est intéressant, mais qu'en raison de ses effets hypotenseurs il ne doit pas être utilisé si la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg à moins d'une association avec un autre inotrope ou vasopresseur [5]. De plus, une perfusion de lévosimendan ou d'inhibiteur de la PDE III peut être considérée chez un patient bêtabloqué, si l'effet des bêtabloquants participe à l'hypotension et à l'hypoperfusion périphérique (grade IIb C) [5]. Les recommandations d'experts ne retiennent ni le lévosimendan ni les inhibiteurs de la PDE III comme substances de première intention dans le choc cardiogénique (accord fort) [1].

Inoconstricteurs

Par opposition aux *inodilatateurs* décrits dans la section précédente, d'autres médicaments présentent des effets inotropes positifs et vasoconstricteurs (Tableau 3, inspiré de Samii et al. [15], pp 174–184). D'un point de vue physiopathologique, ces *inopresseurs* entraînent une vasoconstriction veineuse donc une augmentation des résistances veineuses et une tendance à la limitation du retour veineux. Cet effet est compensé par la baisse de capacitance veineuse, entraînant une augmentation de la pression systémique moyenne et donc finalement une augmentation du retour veineux. L'augmentation de la postcharge induite par la vasoconstriction artériolaire n'étant pas systématiquement compensée par un effet inotrope positif sur le myocarde, cette configuration peut aboutir théoriquement à une diminution du débit cardiaque [16,17]. De plus, tout comme pour les *inodilatateurs*, les *inopresseurs* sont susceptibles d'aggraver la consommation myocardique en oxygène et d'augmenter les arythmies cardiaques. Néanmoins, il n'est pas rare que les *inodilatateurs* ne suffisent pas à eux seuls à améliorer la pression artérielle soit du fait d'une absence d'amélioration du débit cardiaque, soit du fait de l'effet vasodilatateur propre. Dans ces cas, deux théories s'opposent :

- améliorer le support inotropique et éviter toute vasoconstriction afin de limiter la postcharge et d'améliorer les conditions d'éjection ventriculaire gauche [45] ;
- ajouter des vasopresseurs pour restaurer une perfusion d'organe devant la participation dans le choc cardiogénique d'une composante de syndrome de réponse inflammatoire systémique avec chute des résistances vasculaires systémiques [10].

La dopamine n'est plus recommandée pour le traitement des états de choc. Une étude multicentrique randomisée portant sur 1 679 patients et comparant dopamine et noradrénaline au cours des états de choc avait en effet retrouvé significativement plus d'effets secondaires dans le groupe dopamine. Dans cette étude, une analyse en sous-groupe pré-définie en fonction du type de choc retrouvait, pour les 16,7 % de patients admis pour choc cardiogénique (9,6 % de syndromes coronariens aigus), une mortalité à 28 jours plus élevée dans le groupe dopamine ($p = 0,03$) [46].

L'étude internationale prospective CardShock amène des éléments de réponse concernant l'utilisation de l'adrénaline dans le choc cardiogénique [47]. Cette cohorte a inclus 216 patients hospitalisés en réanimation pour choc cardiogénique, dont 28 % à la suite d'un arrêt cardiocirculatoire. Le facteur étudié était l'exposition aux *inopresseurs* ou aux *inodilatateurs* dans les quatre premiers jours d'hospitalisation en réanimation. Parmi les patients qui recevaient de l'adrénaline, 39 % avaient été réanimés avec succès d'un arrêt cardiocirculatoire. Parmi les différents régimes de catécholamines, seule l'administration d'adrénaline, utilisée seule ou en association, était associée en analyse multivariée à une augmentation de la mortalité à 90 jours (odds ratio = 5,2 ; IC 95 % : [1,88–14,7] ; $p = 0,002$). Cette association était retrouvée malgré une correction identique des paramètres hémodynamiques quel que soit le régime de catécholamine utilisé, et était indépendante de l'étiologie du choc cardiogénique (post-arrêt cardiocirculatoire ou non). Cette surmortalité associée à l'utilisation d'adrénaline persistait dans une analyse ajustée par score de propension. Il existait par ailleurs des marqueurs indirects d'augmentation du stress myocardique avec l'utilisation d'adrénaline, notamment une élévation plus marquée de la troponine hypersensible ou du NT-proBNP. Ces résultats posent clairement la question de la sécurité de l'emploi de l'adrénaline dans le choc cardiogénique.

Néanmoins, les dernières recommandations proposent son utilisation, en association avec d'autres vasopresseurs, seulement en cas de persistance d'un index cardiaque bas et des signes d'hypoperfusion malgré la correction des pressions de remplissage ou dans un contexte d'arrêt cardio-respiratoire [5].

Association d'agents *inodilatateurs* et *inopresseurs*

Chez les patients non stabilisés par l'introduction d'*inodilatateurs*, il est difficile de déterminer quel est le meilleur régime d'association médicamenteuse à introduire, les essais comparatifs sur le sujet étant quasiment inexistant [48]. Dans tous les cas, les agents *inopresseurs* ou *inodilatateurs* devraient être introduits aux doses minimales efficaces et pour la durée la plus courte possible.

Si l'association *inopresseur–inodilatateur* est envisagée, la combinaison dobutamine–noradrénaline semble devoir être préférentiellement utilisée. Dans le seul essai randomisé ($n = 30$) comparant l'association dobutamine–noradrénaline à l'adrénaline dans des chocs cardiogéniques en réanimation, Levy et al. retrouvaient un effet comparable dans les deux groupes concernant les paramètres macrohémodynamiques (correction de pression artérielle et d'index cardiaque) [49]. Par contre, les auteurs observaient une augmentation de la lactatémie ainsi que du rapport lactate/pyruvate durant les 12 heures suivant le début de l'intervention dans le groupe adrénaline. La perfusion d'organes, évaluée par des marqueurs indirects (diurèse pour la perfusion rénale, excrétion de CO_2 par la muqueuse gastrique pour la perfusion splanchnique), était significativement abaissée dans le groupe adrénaline. Cette étude confirmait en outre une majoration de la tachycardie de 15 à 20 % dans le groupe adrénaline. Les auteurs concluaient que l'association dobutamine–noradrénaline était préférable à l'adrénaline, dans cette population de patients en choc cardiogénique, dont avaient été exclus les chocs cardiogéniques faisant suite à un syndrome coronarien aigu. Ce dernier point constitue la principale limite de cet essai monocentrique puisque 41 % des chocs cardiogéniques de ce centre pendant la période de l'essai étaient secondaires à un syndrome coronarien aigu.

Nous avons regroupé les données individuelles de trois des principales cohortes de chocs cardiogéniques afin d'analyser l'impact sur la mortalité du régime de catécholamines, tout en prenant en compte le biais d'allocation par une méthode pondération inverse sur le score de propension [50]. Les trois cohortes analysées dans ce travail étaient : ALARM-HF (520 chocs cardiogéniques, recrutement d'octobre 2006 à mars 2007, 666 centres, neuf pays) [22], EFICA (152 chocs cardiogéniques, recrutement d'avril à octobre 2001, 60 centres en France) [51] et AHEAD (674 chocs cardiogéniques, recrutement de septembre 2006 à octobre 2009, sept centres en République tchèque) [52]. Seuls les 988 patients ayant nécessité l'introduction de catécholamines dans les 24 premières heures de la prise en charge ont été inclus. Cette étude s'intéressait particulièrement aux patients nécessitant un recours aux *inopresseurs* du fait de l'absence d'amélioration sous *inodilatateurs*. La question posée était celle de la nécessité de poursuivre l'*inodilatateur* (dobutamine, lévosimendan et inhibiteur de la PDE III) en association avec les *inopresseurs* (noradrénaline, adrénaline, dopamine) ou d'utiliser les *inopresseurs* seuls. Le critère de jugement principal était la mortalité à 30 jours. Il était retrouvé, dans l'analyse pondérée par le score de propension, une diminution significative de la mortalité à 30 jours avec 60 % dans le groupe combinaison *inopresseurs–inodilatateur* versus 72 % dans le groupe *inopresseurs* seuls (hasard ratio = 0,66 ; IC 95 % : [0,55–0,80]). Ces résultats étaient similaires dans les sous-groupes avec ou sans syndrome

coronarien aigu ainsi que dans les trois cohortes analysées séparément. Tous les *inopresseurs* n'ayant pas le même profil, notamment avec une surmortalité suspectée pour la dopamine [46] et pour l'adrénaline [47], nous avons répété les analyses en retirant les patients traités par noradrénaline, puis les patients traités par dopamine, sans que cela ne modifie les résultats de l'analyse.

Concernant le choix de l'agent *inodilatateurs* à associer avec un *inopresseur*, seule l'étude de Tarvasmäki et al. a comparé l'association lévosimendan–noradrénaline à l'association dobutamine–noradrénaline dans une population de patients en choc cardiogénique. Après ajustement sur un score de propension, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence de mortalité à 90 jours entre les deux groupes [47].

Discussion et perspectives

Si les données actuelles ne permettent pas de conclure de manière formelle, les arguments s'accumulent en faveur d'un régime de catécholamines associant *inopresseurs* et *inodilatateurs* dans les chocs cardiogéniques sévères non améliorés par les *inodilatateurs* seuls. Pour expliquer cette supériorité, qui reste néanmoins à confirmer dans des essais thérapeutiques contrôlés randomisés, un élément de réponse inexploré se situe peut-être à l'échelle individuelle. En effet, du fait du découplage de leurs effets, l'association *inopresseurs* et *inodilatateurs* pourrait permettre de mieux personnaliser le traitement pour chaque patient en fonction de ses besoins et de son évolution.

Un second élément non pris en compte dans les essais thérapeutiques à ce jour est la dimension temporelle. En effet, les deux théories qui s'affrontent dans le choc cardiogénique, à savoir favoriser la vasodilatation pour diminuer la postcharge ou introduire des vasopresseurs devant le syndrome inflammatoire systémique, ne sont pas nécessairement mutuellement exclusives et pourraient très bien coexister ou se succéder avec :

- une première phase au cours de laquelle l'adaptation physiologique au choc cardiogénique se fait par une vasoconstriction non contrôlée et délétère, et pour laquelle les *inodilatateurs* seraient la substance de choix ;
- une seconde phase, au cours de laquelle l'hypoperfusion périphérique aboutirait à une réponse inflammatoire avec libération de médiateurs vasodilatateurs, pour laquelle un recours aux *inopresseurs* serait adapté.

Concernant la gestion préhospitalière, en l'absence d'essai thérapeutique, les experts recommandent l'utilisation de noradrénaline en cas de suspicion de choc cardiogénique (accord faible) [1]. La sécurité d'utilisation des *inodilatateurs* en l'absence de revascularisation d'un syndrome coronarien aigu est inconnue. Cette situation devrait être limitée

dans le temps, tout patient présentant un syndrome coronarien aigu compliqué de choc cardiogénique devant bénéficier d'une revascularisation coronaire dans les deux heures après l'admission hospitalière (grade IC, Tableau 1) [5].

Conclusion

Les *inopresseurs*, s'ils semblent être délétères en première intention dans le traitement du choc cardiogénique, restent des recours thérapeutiques nécessaires en l'absence de réponse aux *inodilatateurs*. Dans les formes sévères de choc cardiogénique requérant d'emblée l'introduction d'*inopresseurs*, plusieurs données suggèrent le bénéfice d'y associer un *inodilatateur*. La dobutamine reste l'*inodilatateur* de première intention. Le lévosimendan pourrait être une alternative intéressante à la dobutamine mais n'a, à ce jour, pas fait la preuve de sa supériorité à long terme dans la population des patients en choc cardiogénique. L'adrénaline et la dopamine, même en association à d'autres *inopresseurs* ou *inodilatateurs*, ne devraient pas être utilisées en première intention. Il reste à développer des études cliniques si possible en prenant en compte la dimension temporelle et ciblant la réponse individuelle au traitement. À la date de novembre 2016, il n'y a aucun essai recensé dans les bases d'enregistrement des essais thérapeutiques européens (EU Clinical Trials Register) ni américains (ClinicalTrials.gov) à ce sujet.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Levy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, Mebazaa A, Megarbane B, Plaisance P, Ouattara A, Spaulding C, Teboul JL, Vanhuysse F, Boulain T, Kuteifan K, (2015) Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* 5: 52
2. Dar O, Cowie MR, (2008) Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med* 36: S3–S8
3. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S, (2015) Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 36: 1223–1230
4. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, Urban P, AMIS Plus Registry Investigators, (2008) Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 149: 618–626
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Janikowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37: 2129–2200

6. Starling EH, (1918) The Linacre lecture on the law of the heart. Longmans, Green and Co. London, UK
7. Klabunde RE, (2012) Cardiovascular physiology concepts, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer, Philadelphia, PA
8. Pepine CJ, Nichols WW, Curry RC, Conti CR, (1979) Aortic input impedance during nitroprusside infusion. A reconsideration of afterload reduction and beneficial action. *J Clin Invest* 64: 643–654
9. Merillon JP, Fontenier G, Lerallut JF, Jaffrin MY, Chastre J, Assayag P, Motte G, Gourgon R, (1984) Aortic input impedance in heart failure: comparison with normal subjects and its changes during vasodilator therapy. *Eur Heart J* 5: 447–455
10. Hochman JS, (2003) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 107: 2998–3002
11. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, Burrows N, McLean A, Vilas-Boas F, Mebazaa A, (2011) Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 37: 619–626
12. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists, (2008) Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 359: 142–151
13. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD, (1995) Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 91: 1725–1731
14. Lenique F, Habis M, Lofaso F, Dubois-Randé JL, Harf A, Brochard L, (1997) Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 500–505
15. Samii K, Fourcade O, Geeraerts T, Minville V, (2014) *Traité d'anesthésie et de réanimation*. Médecine-Sciences, Paris
16. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A, (2013) The role of venous return in critical illness and shock — Part I: physiology. *Crit Care Med* 41: 250–257
17. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A, (2013) Role of the venous return in critical illness and shock— Part II: shock and mechanical ventilation. *Crit Care Med* 41: 573–579
18. Nozawa T, Cheng CP, Noda T, Little WC, (1994) Relation between left ventricular oxygen consumption and pressure-volume area in conscious dogs. *Circulation* 89: 810–817
19. Müller S, How OJ, Jakobsen Ø, Hermansen SE, Røsner A, Stenberg TA, Myrnel T, (2010) Oxygen-wasting effect of inotropy: is there a need for a new evaluation? An experimental large-animal study using dobutamine and levosimendan. *Circ Heart Fail* 3: 277–285
20. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghide M, Califf RM, (1999) Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 138: 78–86
21. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghide M, Warnica JW, Young JB, Rayburn BK, Rogers JG, DeMarco T, Leier CV, (2007) Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 153: 98–104
22. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F, (2011) Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 37: 290–301
23. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A, (2012) Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 38: 359–367
24. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP, (2004) Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 6: 501–508
25. Gallet R, Ternacle J, Damy T, Guendouz S, Bremont C, Seemann A, Gueret P, Dubois-Randé JL, Lim P, (2014) Hemodynamic effects of Ivabradine in addition to dobutamine in patients with severe systolic dysfunction. *Int J Cardiol* 176: 450–455
26. Smithies M, Yee TH, Jackson L, Beale R, Bihari D, (1994) Protecting the gut and the liver in the critically ill: effects of dexamine. *Crit Care Med* 22: 789–795
27. Levy B, Nace L, Bollaert PE, Dousset B, Mallie JP, Larcan A, (1999) Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med* 25: 942–948
28. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Geldner G, Georgieff M, Radermacher P, (2000) Effect of a dexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 775–779
29. Schmoelz M, Schelling G, Dunker M, Irlbeck M, (2006) Comparison of systemic and renal effects of dexamine and dopamine in norepinephrine-treated septic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20: 173–178
30. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Kelly L, Albert N, Knack DL, Young JB, (2001) Comparison of dobutamine-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure: Hemodynamic efficacy, clinical outcome, and economic impact. *Am Heart J* 142: 998–1002
31. Petersen JW, Felker GM, (2008) Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med* 36: S106–S111
32. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghide M, Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators, (2002) Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 287: 1541–1547
33. Earl GL, Fitzpatrick JT, (2005) Levosimendan: a novel inotropic agent for treatment of acute, decompensated heart failure. *Ann Pharmacother* 39: 1888–1896
34. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N, (1997) Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 333: 249–259
35. Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A, Costa S, Édes I, Erlikh A, Franco F, Gibson C, Gorjup V, Guarracino F, Gustafsson F, Harjola VP, Husebye T, Karason K, Katsytadze I, Kaul S, Kivikko M, Marenzi G, Masip J, Matskeplishvili S, Mebazaa A, Møller JE, Nessler J, Nessler B, Ntalianis A, Oliva F, Pichler-Cetin E, Pöder P, Recio-Mayoral A, Rex S, Rokyta R, Strasser RH, Zima E, Pollesello P, (2016) The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: a review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol* 218: 150–157
36. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, Foster E, Chatterjee K, (2005) Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 111: 1504–1509
37. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, others, (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with

- dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *The Lancet* 360: 196–202
38. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI, RUSSLAN Study Investigators, (2002) Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 23: 1422–1432
 39. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M, SURVIVE Investigators, (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 297: 1883–1891
 40. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Winkler M, Carter JM, Reith S, Werdan K, Buerke M, (2007) Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 35: 2732–2739
 41. Samimi-Fard S, García-González MJ, Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, (2008) Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 127: 284–287
 42. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B, Sarapohja T, REVIVE Heart Failure Study Group, (2013) Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 1: 103–111
 43. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH, (2008) Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 36: 2257–2266
 44. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A, (2009) Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 11: 304–311
 45. Capomolla S, Pozzoli M, Opasich C, Febo O, Riccardi G, Salvucci F, Maestri R, Sisti M, Cobelli F, Tavazzi L, (1997) Dobutamine and nitroprusside infusion in patients with severe congestive heart failure: hemodynamic improvement by discordant effects on mitral regurgitation, left atrial function, and ventricular function. *Am Heart J* 134: 1089–1098
 46. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362: 779–789
 47. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva Cardoso J, Carubelli V, Di Somma S, Mebazaa A, Harjola VP, for the CardShock study investigators, (2016) Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock — adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care* 20:208
 48. Nativi-Nicolau J, Selzman CH, Fang JC, Stehlik J, (2014) Pharmacologic therapies for acute cardiogenic shock. *Curr Opin Cardiol* 29: 250–257
 49. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A, (2011) Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 39: 450–455
 50. Pirracchio R, Parenica J, Resche Rigon M, Chevret S, Spinar J, Jarkovsky J, Zannad F, Alla F, Mebazaa A, for the GREAT network, (2013) The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PLoS One* 8: e71659
 51. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rougé P, Blin P, Barlet M-H, Paolozzi L, Vincent C, Desnos M, Samii K, EFICA Investigators, (2006) Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 8: 697–705
 52. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, Malek F, Cihalik C, Spinarová L, Miklik R, Felsoci M, Bambuch M, Dusek L, Jarkovsky J, (2011) Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care Lond Engl* 15: R291