

Uso dei farmaci vasopressori e inotropi nei pazienti critici

AUTORI

Andrea Carsetti, Elena Bignami, Andrea Cortegiani, Katia Donadello, Abele Donati, Giuseppe Foti, Giacomo Grasselli, Stefano Romagnoli, Massimo Antonelli, Elvio De Blasio, Francesco Forfori, Fabio Guarracino, Sabino Scolletta, Luigi Tritapepe, Luigia Scudeller, Maurizio Cecconi, Massimo Girardis

CONTENUTI

- 1 INTRODUZIONE, SCOPO E CAMPI DI APPLICAZIONE
- 2 DESTINATARI
- 3 CONTENUTI
- 4 BIBLIOGRAFIA



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

**BUONE
PRATICHE
CLINICHE**

Il presente documento è disponibile per il download e la stampa all'indirizzo www.siaarti.it/standardclinici

Versione

Uso dei farmaci vasopressori e inotropi nei pazienti critici - versione 01
Pubblicato il 06.07.2020



AUTORI

Andrea Carsetti¹, **Elena Bignami**², **Andrea Cortegiani**³, **Katia Donadello**⁴, **Abele Donati**¹, **Giuseppe Foti**⁵, **Giacomo Grasselli**⁶, **Stefano Romagnoli**⁷, **Massimo Antonelli**⁸, **Elvio De Blasio**⁹, **Francesco Forfori**¹⁰, **Fabio Guarracino**¹¹, **Sabino Scolletta**¹², **Luigi Tritapepe**¹³, **Luigia Scudeller**¹⁴, **Maurizio Cecconi**¹⁵, **Massimo Girardis**¹⁶

¹ Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona
Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

² 2° Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

³ Anestesia e Rianimazione con Terapia Intensiva e del Dolore, Policlinico P. Giaccone, Palermo
Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

⁴ Anestesia e Rianimazione B, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona

⁵ Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Gerardo, Monza
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

⁶ Dipartimento di Anestesia, Terapia Intensiva ed Emergenza, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

⁷ Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

⁸ Dipartimento di Scienze dell'Emergenza, Anestesiologiche e della Rianimazione, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁹ Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento

¹⁰ Anestesia e Rianimazione Interdipartimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

¹¹ Dipartimento Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

¹² Anestesia e Rianimazione DEA e dei Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

¹³ Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma
Dipartimento di Emergenze e Area Critica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

¹⁴ Scientific Direction, Clinical Epidemiology and Biostatistics, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Foundation

¹⁵ Dipartimento Anestesia e Terapie Intensive, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano
Humanitas University, Rozzano, Milano

¹⁶ Anestesia e Rianimazione, Policlinico di Modena
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Sebbene molti dei farmaci vasopressori siano in uso sin dagli anni '40, le modalità del loro corretto utilizzo nei pazienti critici manca di un supporto basato su evidenze scientifiche forti. Pochi studi clinici controllati sono stati condotti per confrontare i vari farmaci tra loro e verificare il miglioramento dell'outcome dovuto al loro utilizzo. Questi farmaci vengono quindi comunemente utilizzati sulla base di opinioni di esperti, considerando il loro meccanismo d'azione molecolare e sulle evidenze derivanti da studi clinici di bassa qualità. Inoltre, la terapia con farmaci vasoattivi viene applicata in diversi contesti clinici eterogenei che richiedono un approccio specifico.

Questo documento consiste in una revisione sistematica della letteratura e consensus di esperti con lo scopo di fornire indicazioni per l'utilizzo clinico dei farmaci vasoattivi e inotropi in una popolazione selezionata di pazienti con shock settico e shock cardiogeno.

Il documento è destinato a medici ed infermieri coinvolti nell'identificazione e trattamento del paziente con shock sul territorio, in dipartimento d'emergenza, in sala operatoria, nei reparti ospedalieri non intensivi e intensivi.

4

Metodologia

Si è costituito un panel di 14 esperti in terapia intensiva ed emodinamica rappresentativi della Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) che hanno inizialmente individuato le popolazioni d'interesse, i trattamenti e gli outcome.

Popolazione

Due differenti popolazioni sono state identificate:

1) Pazienti adulti con shock settico

2) Pazienti adulti con shock cardiogeno, esclusi pazienti sottoposti a cardiochirurgia

Lo shock settico è definito come una condizione clinica associata a uno stato settico in cui le alterazioni circolatorie e metaboliche/cellulari sono talmente gravi da aumentare in maniera significativa la mortalità ^[1]. I pazienti con shock settico possono essere identificati dalla presenza di sepsi con ipotensione persistente che richiede somministrazione di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media superiore a 65 mmHg e dalla presenza di lattati >2 mmol/l, nonostante adeguata rianimazione fluidica ^[1].

Lo shock cardiogenico è definito come uno stato di alterata perfusione d'organo dovuto a una riduzione della gittata cardiaca associata a disfunzione cardiaca primitiva con criteri clinici di ipotensione ≤ 90 mmHg per più di 30 minuti o la necessità di un vasopressore per ottenere ≥ 90 mmHg; congestione polmonare o elevate pressioni di riempimento del ventricolo di sinistra (es. pressione polmonare di incuneamento capillare [PCWP] >18 mmHg; ridotto indice cardiaco (CI) (<1.8 L/min/m² senza supporto e 2.0-2.2 L/min/m² con supporto); segni di ipoperfusione d'organo con almeno uno dei seguenti criteri: a) alterazione dello stato mentale, b) cute ed estremità fredde e sudate, c) oliguria <0,5 ml/kg/hr ^[2, 3].

Interventi

Sono stati considerati sette differenti trattamenti:

1) Dopamina

2) Noradrenalina

3) Adrenalina

4) Vasopressina/Terlipressina

5) Dobutamina

6) Levosimendan

7) Inibitori delle fosfodiesterasi

Outcome

Gli outcome ritenuti rilevanti sono stati i seguenti:

- > **Mortalità in terapia intensiva, ospedaliera e totale**
- > **Durata dello stato di shock**
- > **Durata della ventilazione meccanica**
- > **Degenza in terapia intensiva e degenza ospedaliera**
- > **Eventi avversi**

Metodologia del consensus

Una revisione sistematica della letteratura è stata condotta su tre database (PubMed, EMBASE and Cochrane library) per ogni popolazione, trattamento e outcome. Per la formulazione delle raccomandazioni si è utilizzato il metodo semiquantitativo di appropriatezza RAND/UCLA ^[4]. Esso consiste in una votazione anonima online nella quale ogni componente del panel, dopo aver valutato singolarmente e collegialmente la letteratura disponibile, era chiamato a esprimere un giudizio di appropriatezza (appropriato, non appropriato, incerto), tramite un punteggio da 1 a 9, per ogni questione clinica posta.

Considerazioni Generali

6

Valutazione del paziente con shock

- Identificare precocemente i pazienti che richiedono ottimizzazione emodinamica valutando i segni clinici (es. tempo di refill capillare) e laboratoristici di ipoperfusione d'organo.
- Considerare una precoce valutazione ecocardiografica per meglio caratterizzare il tipo di shock e guidare il trattamento.
- Considerare tutte le componenti della disponibilità di ossigeno (gittata cardiaca, concentrazione di emoglobina, ossigenazione) durante la rianimazione del paziente in shock.
- Valutare la fluido-responsività e ottimizzare lo stato volemico prima di considerare i farmaci inotropi/vasoattivi per il trattamento del paziente in shock. In caso di grave ipotensione/ipoperfusione i farmaci vasoattivi possono essere considerati durante l'ottimizzazione della volemia (per limitare il carico di fluidi e ripristinare una migliore pressione di perfusione)
- Rivalutare frequentemente l'emodinamica e i parametri di perfusione per titolare il trattamento del paziente con shock.

Modalità di somministrazione degli agenti inotropi/vasopressori

- Un accesso venoso centrale è la via di somministrazione di scelta per i farmaci vasopressori/inotropi.
- Un accesso venoso periferico per la somministrazione di farmaci vasopressori/inotropi può essere preso in considerazione temporaneamente in attesa del posizionamento di una via centrale.

Monitoraggio

- Posizionare un catetere venoso centrale e un catetere arterioso ai fini del monitoraggio nei pazienti che ricevono farmaci vasoattivi a causa di uno stato di shock.
- Monitorare la gittata cardiaca e la gittata sistolica nei pazienti in shock non responsivi alla terapia iniziale (sulla base della clearance dei lattati, gradiente veno-arterioso di CO_2 [Pv-a CO_2] e saturazione venosa centrale [ScvO $_2$]) e che ricevono farmaci vasopressori/inotropi.
- Titolare la somministrazione dei farmaci inotropi sulla base dei parametri di perfusione tissutale (lattati, Pv-a CO_2 , ScvO $_2$) e congestione polmonare (PAOP, EVLW, linee B all'ecografia polmonare).

L'ottimizzazione emodinamica richiede monitoraggi spesso invasivi e terapie non scevre da potenziali rischi e complicanze. Il primo step, dunque, consiste nella corretta individuazione del paziente che necessita della manipolazione dei parametri emodinamici per aumentare la disponibilità di ossigeno (*Oxygen Delivery*, DO_2). Il principale scopo dell'ottimizzazione emodinamica è infatti quello di migliorare la perfusione tissutale. La disfunzione d'organo correlata all'ipoperfusione può manifestarsi clinicamente con alterazione dello stato di coscienza, riduzione della diuresi e/o marezza cutanea. Si raccomanda di misurare il livello di lattati in tutti i pazienti con shock [5]. Se disponibile un catetere venoso centrale (CVC), è anche opportuno valutare la ScvO $_2$ e la differenza veno-arteriosa di CO_2 (Pv-a CO_2) [5].

Di fronte a un paziente che presenti segni di shock e ipoperfusione, tutte le componenti che determinano la DO_2 (gittata cardiaca, emoglobina, ossigenazione) devono essere valutate e ottimizzate se necessario. Dopo la correzione dell'ipossiemia e dell'anemia severa, la gittata cardiaca (*Cardiac Output*, CO) è la principale determinante della DO_2 . Essa dipende dalla frequenza cardiaca, dallo stato volumico (precarico), dal post-carico e dalla contrattilità. Poiché uno stato di shock può essere dovuto a diversi meccanismi fisiopatologici (shock ipovolemico, cardiogeno, distributivo e/o ostruttivo) [6], ognuno dei quali richiedente un differente approccio terapeutico, il medico deve attentamente valutare il paziente per identificare il tipo di shock. A questo scopo, l'ecocardiografia ha un ruolo fondamentale, specialmente nelle situazioni più complesse. L'approccio FOCUS (*Focused Cardiac Ultrasound*) può essere applicato dall'intensivista dopo un minimo training e consente di avere informazioni importanti sullo stato volumico e sulla funzione cardiaca [7-10]. Esistono diversi parametri ecocardiografici per valutare la funzione sistolica, sebbene la frazione d'eiezione (FE) sia la più utilizzata [11, 12]. L'approccio FOCUS prevede una valutazione qualitativa della funzione sistolica globale ("FE visiva") [8, 9] in quanto la correlazione con la FE misurata è buona [13]. Tuttavia, bisogna ricordare che la FE è un parametro "carico-dipendente" [14]. In un paziente con shock settico, ad esempio, una FE alterata può essere smascherata soltanto dalla normalizzazione del tono vascolare dopo la somministrazione di un vasopressore [15]. L'ecocardiografia è inoltre l'unico esame in grado di valutare la disfunzione diastolica, la funzione del ventricolo destro, le patologie valvolari e il versamento pericardico.

L'ottimizzazione dello stato volemico mediante somministrazione di fluidi è raccomandata sia nello shock settico che nello scompenso cardiaco acuto prima di considerare i farmaci inotropi/vasoattivi [3, 16]. La tecnica del *fluid challenge* e l'utilizzo dei parametri dinamici di fluido-responsività derivati dall'interazione cuore-polmone nel paziente in ventilazione meccanica (*Pulse Pressure Variation, PPV; Stroke Volume Variation, SVV, Passive Leg Raising, PLR* quando non sono rispettati i criteri di validità per PPV ed SVV) sono raccomandati rispetto agli altri parametri volumetrici o alle pressioni di riempimento per guidare la rianimazione fluidica [5, 17].

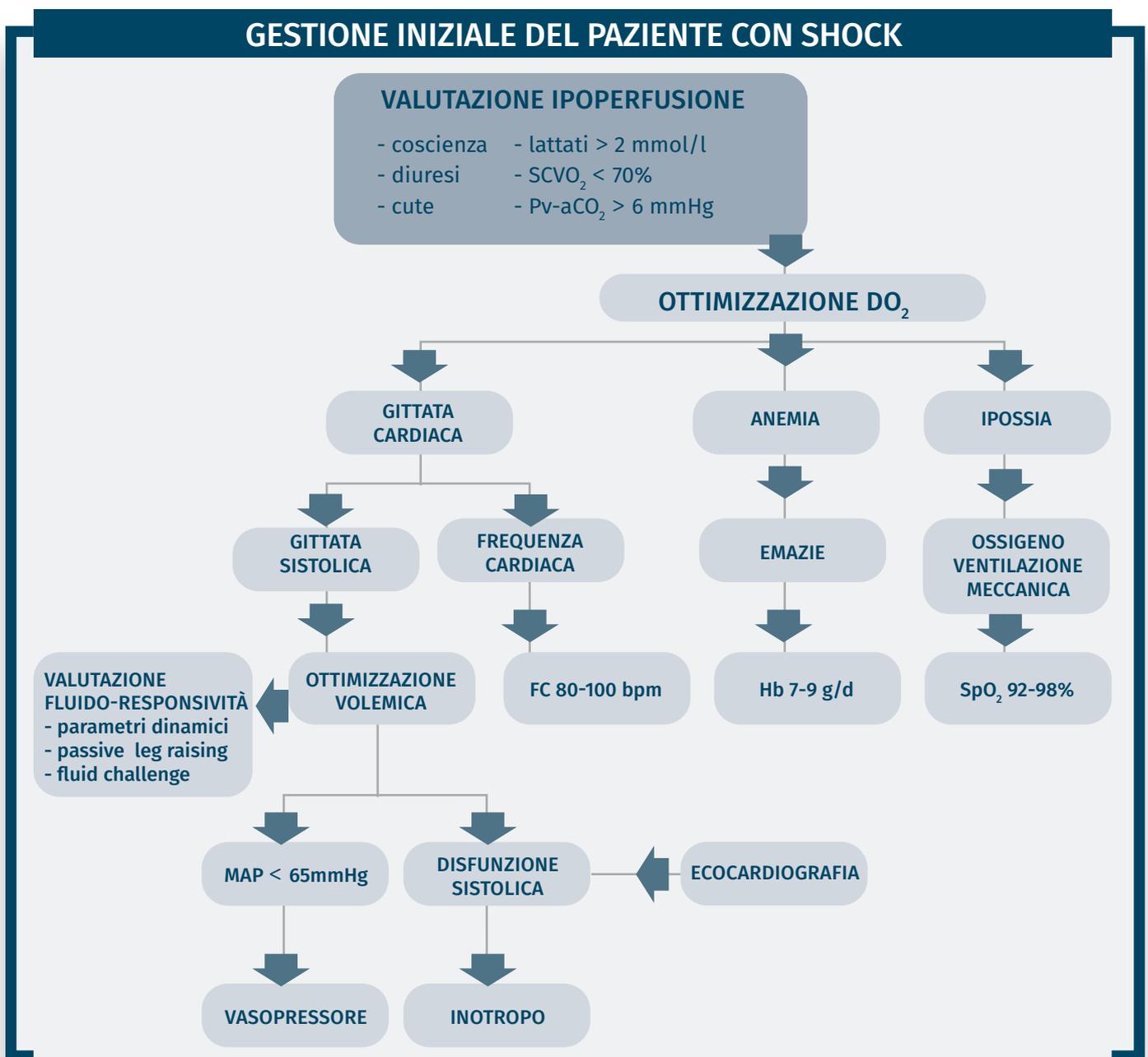
Una frequente rivalutazione dei parametri di perfusione è quindi fondamentale per dimostrare la risposta del paziente alle terapie. Nella fase precoce di rianimazione, può essere utile la valutazione del tempo di refill capillare [18] e una misurazione dei lattati ogni 2 ore con lo scopo di raggiungere una clearance >10-20% [19, 20].

La somministrazione di un agente vasoattivo è considerata tradizionalmente un'indicazione per il posizionamento di un CVC. Sebbene l'infusione centrale rimanga la via di scelta, le attuali evidenze non controindicano categoricamente la somministrazione di vasoattivi per via periferica se questa viene attuata con particolare attenzione [21-24]. Considerando infatti che una severa ipotensione prolungata ha un impatto negativo nell'outcome del paziente con shock, l'infusione di un vasopressore per via periferica per un breve periodo sembra ragionevole in attesa del reperimento di un accesso centrale. Una grande vena dell'avambraccio è un sito sicuro di somministrazione da preferire agli accessi più distali e il sito di infusione deve essere frequentemente ispezionato per riconoscere precocemente eventuali complicazioni locali (ischemia e necrosi da stravasamento del farmaco). Gli eventi avversi riportati in letteratura in conseguenza della somministrazione periferica di vasoattivi si sono infatti verificati per tempi medi d'infusione di 24 ore e per accessi venosi situati distalmente alla fossa antecubitale o alla fossa poplitea [21].

La presenza di un catetere centrale non consente soltanto una somministrazione più sicura dei farmaci vasoattivi, ma consente anche un monitoraggio della pressione venosa centrale e della ScvO₂. Considerando inoltre l'instabilità emodinamica dei pazienti in shock che ricevono inotropi/vasopressori, è indicato un monitoraggio invasivo della pressione arteriosa [2, 3, 16]. Il posizionamento di un catetere arterioso consente un monitoraggio continuo battito-battito della pressione e rende possibile l'esecuzione seriata di prelievi ematici (es. per la misurazione dei lattati). Il monitoraggio della gittata cardiaca è raccomandato nei pazienti che non rispondono alla terapia iniziale [5]. Al giorno d'oggi sono disponibili diversi sistemi di monitoraggio invasivi e mini-invasivi. È necessario conoscere i vantaggi e i limiti di ognuno di essi in modo da utilizzare il sistema di monitoraggio più appropriato per le caratteristiche dello specifico paziente. Diversi studi hanno dimostrato che i sistemi non calibrati basati sull'analisi dell'onda arteriosa sono meno precisi e accurati di quelli calibrati nei pazienti con shock settico [25-30]. Questo può essere dovuto alle variazioni del tono arterioso che caratterizzano questa popolazione. Indipendentemente dal sistema di monitoraggio utilizzato per stimare la gittata cardiaca, la risposta alla terapia deve essere valutata considerando i parametri di perfusione tissutale (clearance dei lattati, Pv-aCO₂, ScvO₂). La misura della pressione di occlusione polmonare (*Pulmonary Artery Occlusion Pressure, PAOP*) è utile per valutare la congestione polmonare. Tuttavia, l'utilizzo del catetere arterioso polmonare si è notevolmente ridotto negli anni per la disponibilità di parametri che richiedono una minore invasività per la loro valutazione. L'acqua polmonare extravascolare (*ExtraVascular Lung Water, EVLW*) rappresenta la quantità di fluido che si accumula nell'interstizio polmonare e nello spazio alveolare. Essa viene valutata mediante la termodiluizione trans-polmonare e un suo aumento è dovuto a un'aumentata permeabilità della membrana alveolo-capillare, a un aumento della pressione idrostatica

o a entrambe le condizioni. Un miglioramento dell'EVLW è stato associato a un miglioramento della CO in pazienti con edema polmonare cardiogeno^[31]. L'entità dell'edema polmonare può essere valutata anche mediante ecografia. L'artefatto ecografico caratteristico del polmone umido è la presenza di numerose linee B^[32, 33]. Diversi score ecografici sono stati utilizzati per valutare l'entità delle linee B, mostrando una buona correlazione con l'EVLW^[33-35]. Da notare che l'EVLW e le linee B non sono utili per discriminare la causa dell'edema polmonare in quanto esse sono alterate anche in caso di aumentata permeabilità della membrana alveolo-capillare non correlata a disfunzione cardiaca^[36, 37]. Una valutazione ecografica integrata cuore-polmoni è quindi fondamentale per la giusta definizione clinica del problema.

GESTIONE INIZIALE DEL PAZIENTE CON SHOCK



Shock Settico

Vasopressori

- Nel paziente con shock settico, iniziare la somministrazione di un vasopressore precocemente durante o subito dopo la rianimazione fluidica per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg.
- Nel paziente con shock settico, somministrare un secondo vasopressore in caso di ipotensione refrattaria che richiede un alto dosaggio di vasopressore (>0.5 mcg/Kg/min di noradrenalina base, equivalente a >1 mcg/kg/min di noradrenalina tartrato).
- Nel paziente con shock settico, la noradrenalina è il vasopressore di prima scelta.
- Nel paziente con shock settico, l'utilizzo della dopamina come vasopressore rispetto alla noradrenalina è sconsigliato per il maggior rischio di aritmie.
- Nel paziente con shock settico, non è appropriato considerare l'adrenalina come il vasopressore di prima scelta.
- Nel paziente con shock settico, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo dell'adrenalina come secondo vasopressore in combinazione con la noradrenalina, in presenza di un severo stato di vasoplegia.
- Nel paziente con shock settico, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo dell'adrenalina come secondo vasopressore in combinazione con la noradrenalina, in presenza di una disfunzione cardiaca/ridotta contrattilità ventricolare sinistra.
- Nel paziente con shock settico, l'utilizzo della vasopressina come vasopressore di prima scelta non è appropriato.
- Nel paziente con shock settico, è appropriato l'utilizzo di vasopressina/terlipressina come secondo vasopressore in associazione alla noradrenalina, in presenza di un severo stato di vasoplegia.
- Nei pazienti candidati a ricevere vasopressina/terlipressina, l'infusione continua di vasopressina è da preferire rispetto alla somministrazione di terlipressina.

Lo shock settico è una condizione caratterizzata da vasoplegia che può essere responsabile di una grave ipotensione. Un' inadeguata pressione di perfusione può causare un severo danno d'organo. Studi retrospettivi hanno dimostrato che la mortalità e il danno d'organo sono associati alla durata dell'ipotensione [38, 39]. Dall'insorgenza dello shock, ogni ora di ritardo nella somministrazione di noradrenalina era associata a un aumento della mortalità del 5.3% [38]. Una MAP <65 mmHg era anche associata a un rischio aumentato di insufficienza renale acuta e danno miocardico [39]. Le linee guida della Surviving Sepsis Campaign (SSC) raccomandano dunque un target iniziale per la MAP di 65 mmHg (raccomandazione forte con moderata qualità delle evidenze) [16], suggerendo di iniziare il vasopressore entro la prima ora se la pressione arteriosa non viene ristabilita dopo la rianimazione fluidica iniziale [40]. La precoce somministrazione di noradrenalina è associata a un miglior controllo dello stato di shock a 6 ore [41] e a una ridotta necessità di fluidi per la rianimazione [42]. Uno studio multicentrico randomizzato ha mostrato come la sottopopolazione di pazienti con ipertensione cronica avesse un rischio minore di essere sottoposta a terapia renale sostitutiva se trattati per raggiungere un target pressorio più elevato (80-85 mmHg) [43].

Lo shock refrattario è definito dalla presenza di ipotensione persistente nonostante un alto dosaggio di vasopressori. Tuttavia, non vi è in letteratura un accordo circa la definizione della dose massima di noradrenalina utilizzabile [44]. Uno studio retrospettivo ha mostrato come una dose di noradrenalina base >0.5 mcg/kg/min (equivalente a >1 mcg/kg/min di noradrenalina tartrato) prima della somministrazione di un secondo agente vasopressore fosse un fattore di rischio indipendente di mortalità [45].

Le linee guida SSC raccomandano la noradrenalina come agente vasopressore di prima scelta nei pazienti con shock settico (raccomandazione forte con moderata qualità di evidenza) [16]. Tre meta-analisi hanno confrontato l'utilizzo di diversi vasopressori nello shock settico dimostrando che la dopamina era associata a un tasso di mortalità superiore e a un aumentato rischio di sviluppare aritmie rispetto all'utilizzo di noradrenalina [46-48]. Come suggerito dalle linee guida SSC, la dopamina potrebbe dunque essere considerata come alternativa alla noradrenalina soltanto in pazienti altamente selezionati (es. pazienti a basso rischio di sviluppare tachiaritmie o con bradicardia assoluta/relativa) (raccomandazione debole con bassa qualità delle evidenze) [16].

Nota

L'utilizzo di adrenalina non ha mostrato vantaggi in termini emodinamici o di mortalità rispetto alla noradrenalina, ma i pazienti che ricevono adrenalina hanno valori più elevati di lattati [49, 50]. Questo è stato comunque associato a un miglioramento nel tempo del punteggio SOFA [50], a supporto del fatto che l'iperlattatemia indotta dall'adrenalina non sia associata a disossia tissutale ma dovuta dalla stimolazione beta-adrenergica con l'attivazione della piruvato-deidrogenasi [51, 52]. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che ricevono adrenalina per una corretta interpretazione della clearance dei lattati.

La vasopressina è un ormone sintetizzato nell'ipotalamo che viene rilasciato in seguito all'incremento dell'osmolarità plasmatica, alla riduzione della pressione arteriosa e del riempimento cardiaco. I recettori V1 sono espressi a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi e sono responsabili della vasocostrizione; i recettori V2 sono espressi nei dotti collettori renali e aumentano la ritenzione di acqua (effetto antidiuretico); i recettori V3 infine si trovano nella porzione anteriore della ghiandola pituitaria e nell'ipocampo e modulano la secrezione di corticotropina. Infine, la vasopressina stimola anche i recettori purinergici e dell'ossitocina. Per la sua breve emivita (4-20 minuti), la vasopressina viene somministrata in infusione continua. L'utilizzo di vasopressina da sola nei pazienti con shock settico, alla dose massima di 0.2 U/min, non si è dimostrata in grado di raggiungere il valore target di MAP, richiedendo la contemporanea somministrazione di noradrenalina [53]. La terlipressina è un analogo della vasopressina con azione vasocostrittrice espressa dalla stimolazione selettiva dei recettori V1 e conseguente vasocostrizione splancnica. Trova indicazione nel sanguinamento da varici esofagee nei pazienti cirrotici e nella sindrome epato-renale. La sua emivita è di 50 minuti e viene convertita a lisinvasopressina con effetto vasoattivo di circa 8 ore. Sia il bolo intermittente che l'infusione continua sono stati utilizzati per la somministrazione di terlipressina. Tuttavia, la sua lunga emivita va tenuta in considerazione quando viene somministrata in infusione continua, in quanto il suo effetto continuerà per diverse ore dopo la sospensione. Uno studio randomizzato multicentrico non ha dimostrato nessun vantaggio nell'utilizzo della terlipressina rispetto alla noradrenalina in termini di mortalità nei pazienti con shock settico, ma i pazienti che ricevevano terlipressina avevano un maggior tasso di eventi avversi seri, in particolar modo ischemia digitale [54]. La maggior parte di questi pazienti riceveva contemporaneamente un secondo agente vasopressore in aggiunta alla terlipressina per mantenere il target pressorio.

Inotropi

- Nel paziente con shock settico, è indicato somministrare un inotropo (maggiormente beta1 agonista rispetto alla noradrenalina) in presenza di una disfunzione cardiaca sistolica con ipoperfusione persistente o segni di congestione polmonare nonostante l'ottimizzazione del precarico e l'utilizzo di vasopressori.
- Nel paziente con shock settico e segni di disfunzione cardiaca, è appropriato l'utilizzo di dobutamina per migliorare la funzione cardiaca e la perfusione tissutale.
- Nel paziente con shock settico e segni di disfunzione cardiaca, non è certo se preferire la dobutamina rispetto al levosimendan o altri farmaci inotropi come agente di prima scelta sia in grado di migliorare la mortalità a breve e lungo termine.
- Il levosimendan non deve essere considerato per migliorare la mortalità dei pazienti con shock settico senza disfunzione cardiaca.
- Nel paziente con shock settico e segni di disfunzione cardiaca (bassa gittata cardiaca), l'utilizzo di levosimendan è appropriato per migliorare la funzione cardiaca e la perfusione tissutale, specialmente nei pazienti con tachicardia o in terapia con beta-bloccante.
- Nel paziente con shock settico e segni di disfunzione cardiaca, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo degli inibitori delle fosfodiesterasi come farmaci di seconda linea per aumentare la gittata cardiaca, specialmente in corso di terapia beta-bloccante.

I farmaci inotropi possono essere definiti come terapie che aumentano la funzione contrattile miocardica indipendentemente dalle variazioni di frequenza cardiaca o dalle condizioni di carico ^[55]. Quindi, il loro utilizzo dovrebbe essere riservato a condizioni di documentata disfunzione sistolica che sostiene l'ipoperfusione.

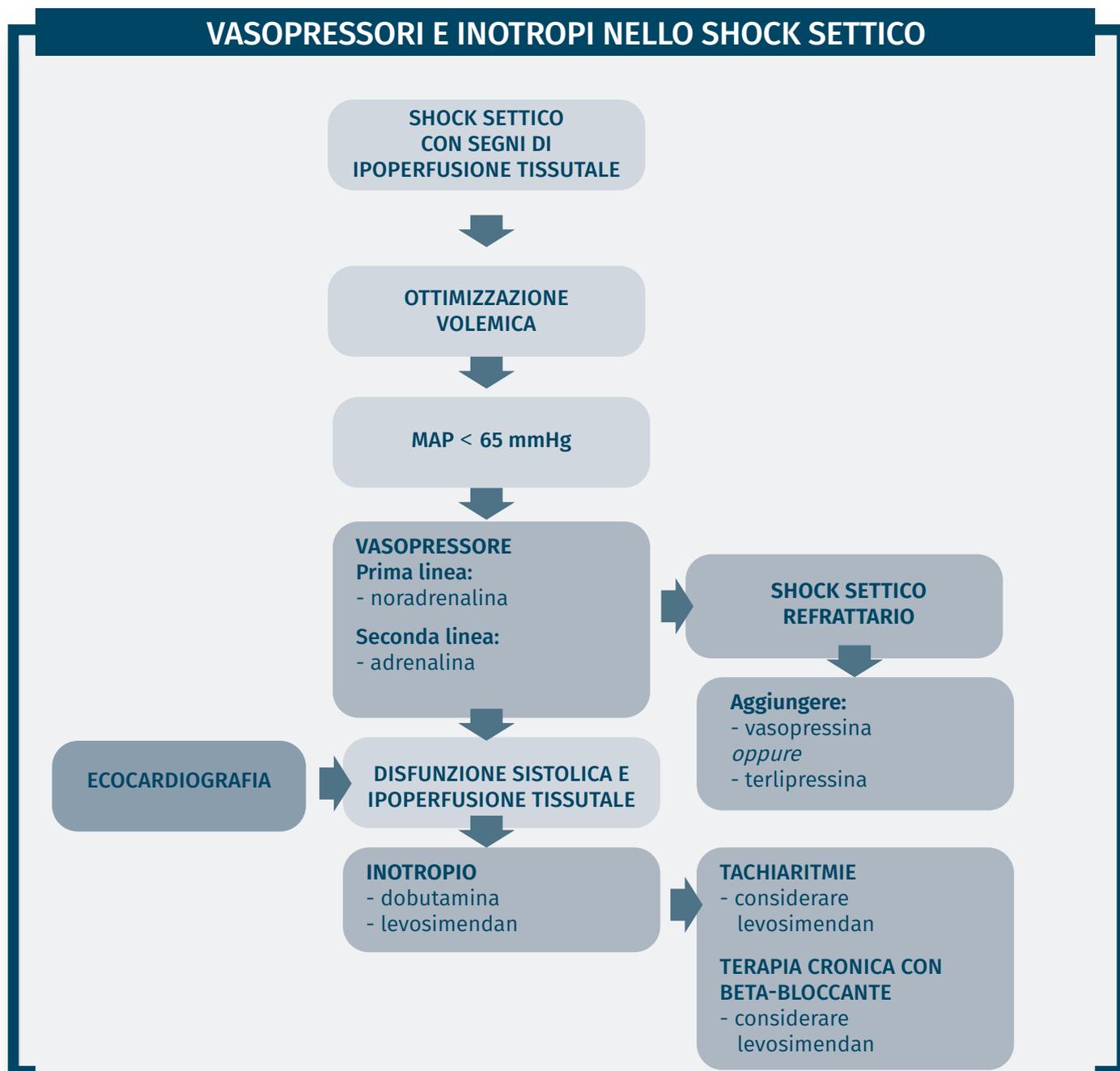
In accordo con le linee guida SSC, la dobutamina è l'inotropo di prima linea nei pazienti con shock settico (raccomandazione debole con bassa qualità delle evidenze) ^[16].

Il levosimendan è un farmaco calcio-sensibilizzante con proprietà inotrope e vasodilatatrici. Poiché non stimola i recettori catecolaminergici, aumenta la contrattilità cardiaca con un minimo incremento della domanda di ossigeno e senza impattare negativamente sulla funzione diastolica. Per questi motivi, può essere vantaggioso in pazienti con tachiaritmie o in terapia cronica con beta-bloccanti. Uno studio randomizzato multicentrico (LeoPARDS trial) è stato condotto per verificare se l'aggiunta del levosimendan alla terapia standard fosse in grado di ridurre la severità del danno d'organo nei pazienti con shock settico ^[56]. Gli autori non hanno dimostrato una riduzione del danno d'organo o della mortalità con l'utilizzo del levosimendan, ma anzi un aumento delle necessità di noradrenalina, un più alto tasso di aritmie e un tempo di ventilazione meccanica più lungo. Per interpretare correttamente questi risultati va considerato che il levosimendan è stato somministrato a pazienti con shock settico con l'obiettivo di migliorare la funzione d'organo indipendentemente dallo stato della funzionalità cardiaca. Infatti, una valutazione della funzionalità cardiaca (ad es. mediante ecocardiografia) non è stata eseguita né prima della somministrazione del farmaco, né durante il periodo di studio. Questo studio quindi non fornisce informazioni utili per capire se il levosimendan offra dei vantaggi rispetto agli altri inotropi per il trattamento della cardiomiopatia sepsi-indotta. Da un punto di vista fisiopatologico, un farmaco

inotropo dovrebbe essere utilizzato soltanto in presenza di una disfunzione sistolica documentata.

Gli inibitori delle fosfodiesterasi includono il milrinone e l'emoximone. Uno studio randomizzato ha dimostrato che la combinazione di esmololo e milrinone nei pazienti con sepsi severa era associata a un miglior controllo della frequenza cardiaca e a una mortalità a 28 giorni superiore rispetto ai pazienti controllo o che ricevevano soltanto milrinone^[57]. Tuttavia, le evidenze a supporto dell'utilizzo degli inibitori delle fosfodiesterasi nello shock settico sono molto limitate.

VASOPRESSORI E INOTROPI NELLO SHOCK SETTICO



GESTIONE INIZIALE DEL PAZIENTE CON SHOCK SETTICO

1
OTTIMIZZARE LA VOLEMIA



2
AGGIUNGERE VASOPRESSORE PRECOCEMENTE



3
AGGIUNGERE SECONDO VASOPRESSORE IN CASO DI SHOCK REFRATTARIO

VALUTARE FREQUENTEMENTE
- Lattati
- ScvO₂
- Pv-aCO₂



5
AGGIUNGERE INOTROPO IN CASO DI DISFUNZIONE SISTOLICA E IPOPERFUSIONE PERSISTENTE



4
VALUTARE LA FUNZIONE SISTOLICA

Shock Cardiogeno

Inotropi

- Nel paziente con shock cardiogeno, somministrare un inotropo in presenza di disfunzione cardiaca sistolica, ipotensione e segni di ipoperfusione nonostante un adeguato stato volemico.
- Nel paziente con shock cardiogeno, l'utilizzo di dobutamina è appropriato per migliorare la funzione cardiaca e la perfusione tissutale.
- Nel paziente con shock cardiogeno, non è certo se preferire la dobutamina rispetto al levosimendan o altri farmaci inotropi come agente di prima scelta sia in grado di migliorare la mortalità a breve e lungo termine.
- Nel paziente con shock cardiogeno, l'utilizzo di levosimendan è appropriato per migliorare la funzione cardiaca e la perfusione tissutale, specialmente nei pazienti in terapia con beta-bloccante.
- Nel paziente con shock cardiogeno, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo degli inibitori delle fosfodiesterasi per una ulteriore riduzione del precarico e del postcarico, specialmente in presenza di ipertensione polmonare.

I pazienti con shock cardiogeno dovuto a disfunzione sistolica richiedono la somministrazione di inotropi come terapia di prima linea dopo l'ottimizzazione della volemia ^[3]. Una meta-analisi Cochrane ha evidenziato come il levosimendan possa ridurre la mortalità a breve termine rispetto alla dobutamina nei pazienti con shock cardiogeno o sindrome da bassa gittata, sebbene questo vantaggio non venga confermato da un follow-up a lungo termine ^[58]. Una superiorità del levosimendan è stata anche dimostrata per i parametri emodinamici come CO, PAOP e MAP. Gli effetti emodinamici positivi del levosimendan rispetto alla terapia standard sono stati confermati in pazienti con shock cardiogeno dovuto a ischemia miocardica ^[59].

Il milrinone e l'enoximone sono inibitori della fosfodiesterasi III con proprietà inotrope e di vasodilatazione periferica. Hanno anche un effetto lusitropo che si manifesta con un miglioramento della funzione diastolica. Poiché il loro effetto farmacologico non è dovuto allo stimolo dei recettori catecolaminergici, gli inibitori delle fosfodiesterasi possono essere i farmaci inotropi da preferire nei pazienti che ricevono farmaci beta-bloccanti. Inoltre, il milrinone e l'enoximone possono ridurre la pressione arteriosa polmonare per il loro effetto di vasodilatazione mediato dell'adenosina monofosfato ciclica (cAMP) e possono contribuire di conseguenza al miglioramento della funzione ventricolare destra. Una recente metanalisi ha confrontato il milrinone con la dobutamina nei pazienti con shock cardiogeno e/o bassa gittata cardiaca mostrando un trend a favore del milrinone per quanto riguarda la mortalità, sebbene la significatività statistica non sia stata raggiunta ($p=0.06$) ^[60]. Se confrontato con il levosimendan in pazienti con shock cardiogeno refrattario dovuto a infarto del miocardio, il milrinone è stato invece associato a una mortalità più elevata ^[61].

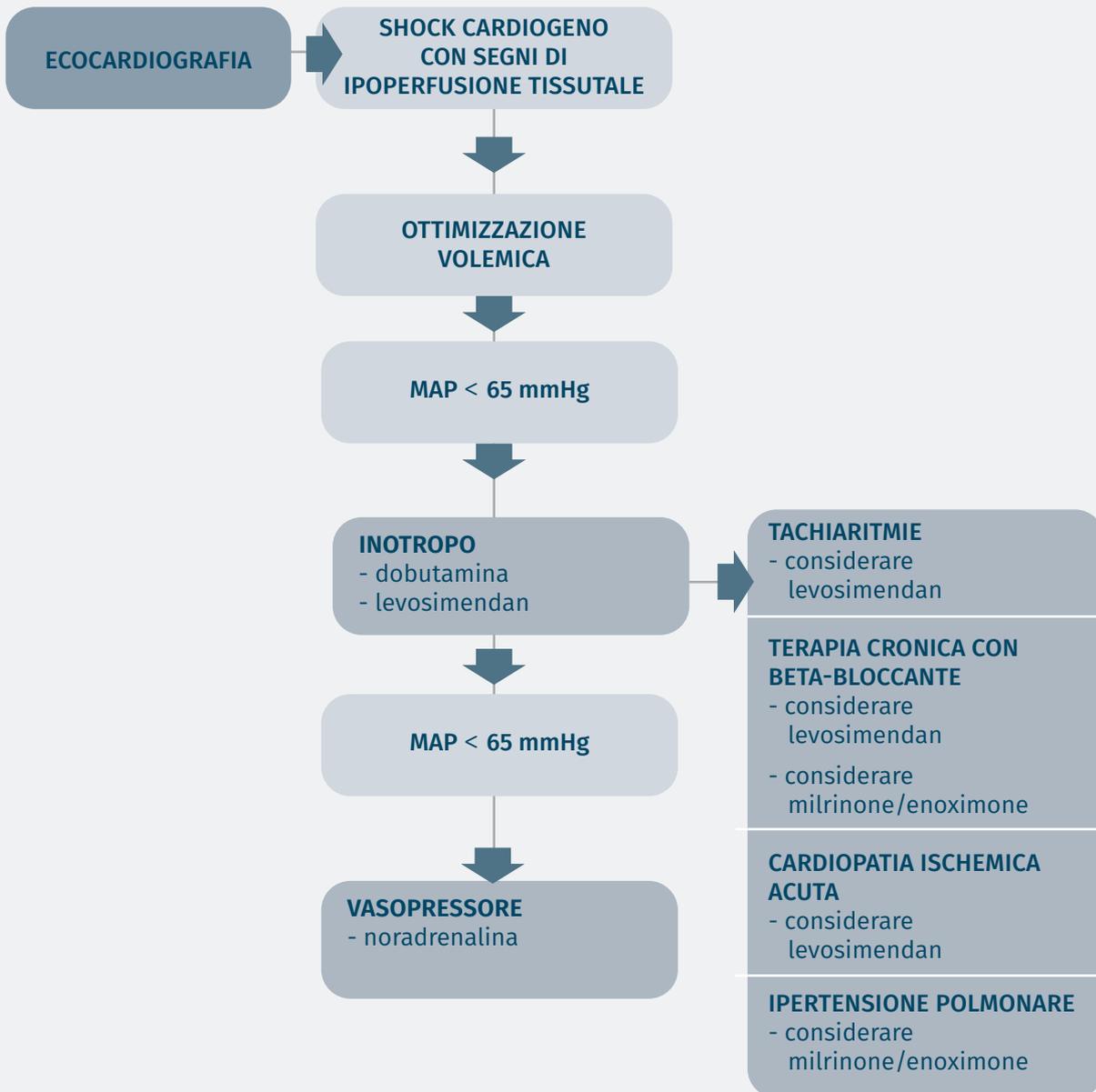
Vasopressori

- Nel paziente con shock cardiogenico, aggiungere un vasopressore per trattare un'ipotensione persistente nonostante l'utilizzo dell'inotropo, per mantenere una MAP ≥ 65 mmHg.
- Nel paziente con shock cardiogenico, la noradrenalina è il vasopressore di prima scelta. L'associazione dobutamina-noradrenalina può rappresentare una scelta efficace nel supportare l'inotropismo e mantenere una MAP ≥ 65 mmHg.
- Nel paziente con shock cardiogenico, l'utilizzo della dopamina come vasopressore di prima scelta non è appropriato.
- Nel paziente con shock cardiogenico, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo della dopamina come agente vasopressore alternativo alla noradrenalina.
- Nel paziente con shock cardiogenico, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo dell'adrenalina come vasopressore di prima scelta.

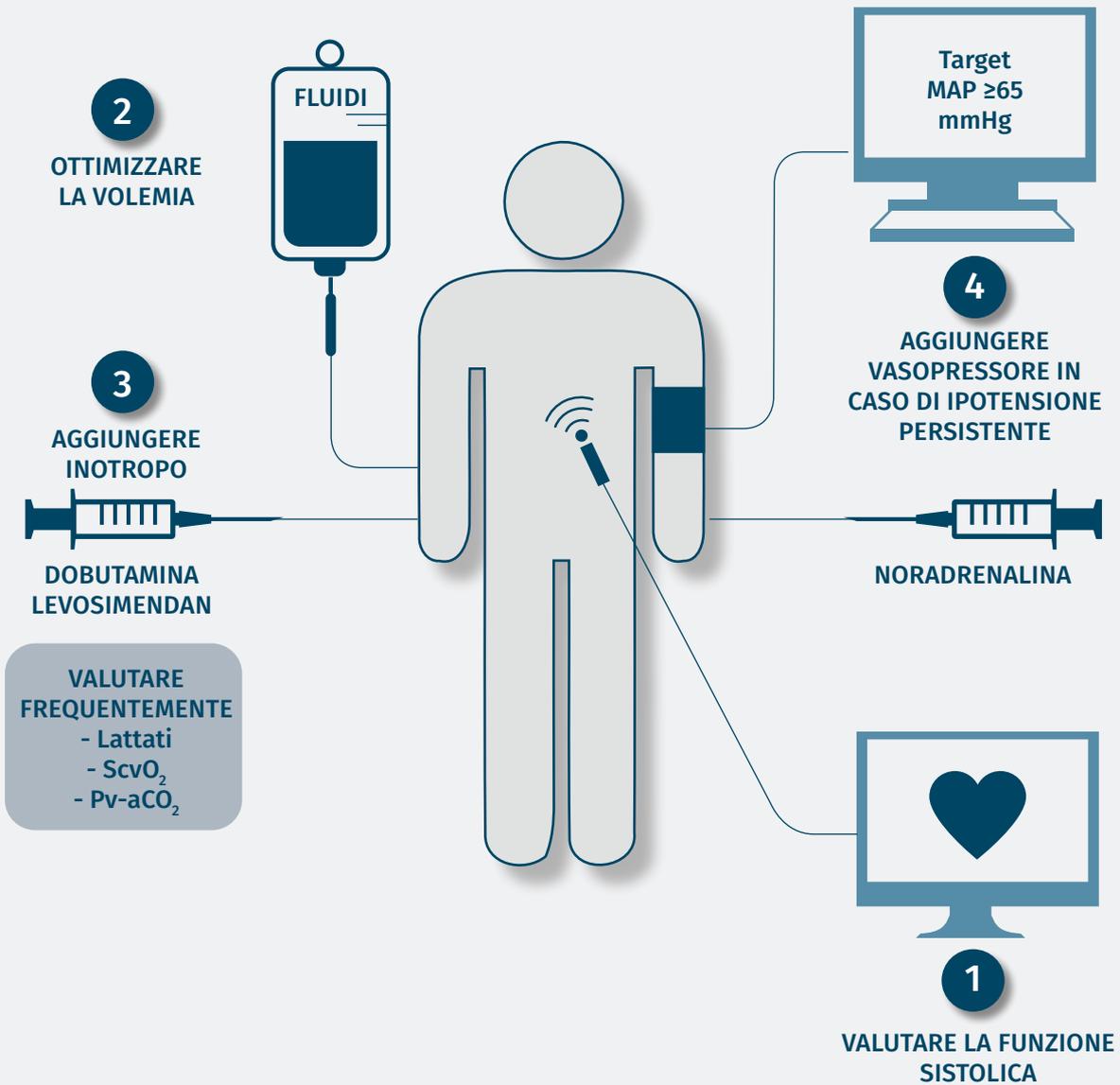
Le attuali linee guida per lo shock cardiogenico suggeriscono l'utilizzo dei vasopressori quando l'ottimizzazione volemica e la somministrazione di inotropi non sono in grado di raggiungere la MAP target ^[3]. Nei pazienti con shock cardiogenico, l'utilizzo di dopamina rispetto alla noradrenalina è stato associato a un più alto tasso di mortalità e a un più elevato rischio di sviluppare aritmie ^[62, 63].

L'adrenalina è risultata efficace quanto la combinazione noradrenalina/dobutamina nell'aumentare la gittata cardiaca e la MAP in pazienti con shock cardiogenico non dovuto a malattia ischemica acuta, sebbene i pazienti che ricevevano adrenalina avessero una frequenza cardiaca più elevata e livelli di lattati più alti ^[64]. Nei pazienti con shock cardiogenico secondario a infarto miocardico acuto invece, l'utilizzo di adrenalina è stato associato a un maggior tasso di shock refrattario ^[65]. Una metanalisi ha infine dimostrato un aumento della mortalità a 28 giorni nei pazienti con shock cardiogenico trattati con adrenalina rispetto ad altri regimi farmacologici ^[66, 67].

VASOPRESSORI E INOTROPI NELLO SHOCK CARDIOGENO



GESTIONE INIZIALE DEL PAZIENTE CON SHOCK CARDIOGENO



- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM et al: **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. *Jama* 2016, **315**(8):801-810.
- 2 van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK et al: **Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association**. *Circulation* 2017, **136**(16):e232-e268.
- 3 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA et al: **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* 2016, **37**(27):2129-2200.
- 4 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader J, Kahan JP: **The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual**. Santa Monica, CA: RAND Corporation 2001.
- 5 Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL et al: **Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine**. *Intensive Care Med* 2014, **40**(12):1795-1815.
- 6 Weil MH, Shubin H: **Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects**. *Adv Exp Med Biol* 1971, **23**(0):13-23.
- 7 Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, Goldstein SA, Jones R, Kort S, Porter TR, Spencer KT, Tayal VS, Wei K: **Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians**. *J Am Soc Echocardiogr* 2010, **23**(12):1225-1230.
- 8 Levitov A, Frankel HL, Blaivas M, Kirkpatrick AW, Su E, Evans D, Summerfield DT, Slonim A, Breikreutz R, Price S et al: **Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography**. *Crit Care Med* 2016, **44**(6):1206-1227.
- 9 Neskovic AN, Skinner H, Price S, Via G, De Hert S, Stankovic I, Galderisi M, Donal E, Muraru D, Sloth E et al: **Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging**. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018, **19**(5):475-481.
- 10 Spencer KT, Kimura BJ, Korcarz CE, Pellikka PA, Rahko PS, Siegel RJ: **Focused cardiac ultrasound: recommendations from the American Society of Echocardiography**. *J Am Soc Echocardiogr* 2013, **26**(6):567-581.
- 11 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T et al: **Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging**. *J Am Soc Echocardiogr* 2015, **28**(1):1-39 e14.
- 12 Douglas PS, Carabello BA, Lang RM, Lopez L, Pellikka PA, Picard MH, Thomas JD, Varghese P, Wang TY, Weissman NJ et al: **2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) and the American Society of Echocardiography**. *J Am Coll Cardiol* 2019, **74**(3):403-469.
- 13 Moore CL, Rose GA, Tayal VS, Sullivan DM, Arrowood JA, Kline JA: **Determination of left ventricular function by emergency physician echocardiography of hypotensive patients**. *Acad Emerg Med* 2002, **9**(3):186-193.
- 14 Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y: **Ejection fraction revisited**. *Anesthesiology* 1991, **74**(1):172-183.
- 15 Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F: **Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock**. *Crit Care Med* 2008, **36**(6):1701-1706.
- 16 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME et al: **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016**. *Intensive Care Med* 2017, **43**(3):304-377.
- 17 Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A: **Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness**. *Curr Opin Crit Care* 2015, **21**(5):388-394.
- 18 Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL et al: **Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial**. *Jama* 2019, **321**(7):654-664.

- 19 Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J, group Ls: **Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial.** *Am J Respir Crit Care Med* 2010, **182**(6):752-761.
- 20 Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X: **Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis.** *Medicine (Baltimore)* 2019, **98**(8):e14453.
- 21 Loubani OM, Green RS: **A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters.** *J Crit Care* 2015, **30**(3):653 e659-617.
- 22 Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, Narasimhan M, Koenig SJ, Mayo PH: **Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication.** *J Hosp Med* 2015, **10**(9):581-585.
- 23 Medlej K, Kazzi AA, El Hajj Chehade A, Saad Eldine M, Chami A, Bachir R, Zebian D, Abou Dagher G: **Complications from Administration of Vasopressors Through Peripheral Venous Catheters: An Observational Study.** *The Journal of emergency medicine* 2018, **54**(1):47-53.
- 24 Delaney A, Finnis M, Bellomo R, Udy A, Jones D, Keijzers G, MacDonald S, Peake S: **Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study.** *Emerg Med Australas* 2019.
- 25 Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N: **Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis.** *Br J Anaesth* 2007, **99**(3):337-342.
- 26 Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL: **Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices.** *Crit Care* 2010, **14**(3):R109.
- 27 Marque S, Gros A, Chimot L, Gacouin A, Lavoue S, Camus C, Le Tulzo Y: **Cardiac output monitoring in septic shock: evaluation of the third-generation Flotrac-Vigileo.** *J Clin Monit Comput* 2013, **27**(3):273-279.
- 28 Slagt C, Helmi M, Malagon I, Groeneveld AB: **Calibrated versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis in monitoring cardiac output with transpulmonary thermodilution in patients with severe sepsis and septic shock: an observational study.** *Eur J Anaesthesiol* 2015, **32**(1):5-12.
- 29 Ganter MT, Alhashemi JA, Al-Shabasy AM, Schmid UM, Schott P, Shalabi SA, Badri AM, Hartnack S, Hofer CK: **Continuous cardiac output measurement by un-calibrated pulse wave analysis and pulmonary artery catheter in patients with septic shock.** *J Clin Monit Comput* 2016, **30**(1):13-22.
- 30 Antal O, Marginean M, Hagau N: **Assessment of method agreement between two minimally invasive hemodynamic measurements in septic shock patients on high doses of vasopressor drugs. A preliminary study.** *Rom J Anaesth Intensive Care* 2017, **24**(2):89-100.
- 31 Bindels AJ, van der Hoeven JG, Meinders AE: **Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation.** *Am J Cardiol* 1999, **84**(10):1158-1163.
- 32 Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O: **The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156**(5):1640-1646.
- 33 Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, Picano E: **Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water.** *Am J Cardiol* 2004, **93**(10):1265-1270.
- 34 Anile A, Russo J, Castiglione G, Volpicelli G: **A simplified lung ultrasound approach to detect increased extravascular lung water in critically ill patients.** *Crit Ultrasound J* 2017, **9**(1):13.
- 35 Brusasco C, Santori G, Bruzzo E, Tro R, Robba C, Tavazzi G, Guarracino F, Forfori F, Boccacci P, Corradi F: **Quantitative lung ultrasonography: a putative new algorithm for automatic detection and quantification of B-lines.** *Crit Care* 2019, **23**(1):288.
- 36 Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, Sakamoto T, Ishikura H, Endo T, Yamanouchi S, Tagami T, Yamaguchi J et al: **The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care* 2012, **16**(6):R232.
- 37 Picano E, Pellikka PA: **Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion.** *Eur Heart J* 2016, **37**(27):2097-2104.
- 38 Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, Dong Y, Xu L, Li N: **Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock.** *Crit Care* 2014, **18**(5):532.

- 39 Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, Khanna AK, Sessler DI: **The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients.** *Intensive Care Med* 2018, **44**(6):857-867.
- 40 Levy MM, Evans LE, Rhodes A: **The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update.** *Intensive Care Med* 2018, **44**(6):925-928.
- 41 Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S: **Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial.** *Am J Respir Crit Care Med* 2019, **199**(9):1097-1105.
- 42 Ospina-Tascon GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderon-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sanchez-Ortiz AI, Quinones E, Ruiz-Yucuma JE, Aldana JL, Teboul JL et al: **Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis.** *Crit Care* 2020, **24**(1):52.
- 43 Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N et al: **High versus low blood-pressure target in patients with septic shock.** *The New England journal of medicine* 2014, **370**(17):1583-1593.
- 44 Bassi E, Park M, Azevedo LC: **Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock.** *Crit Care Res Pract* 2013, **2013**:654708.
- 45 Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, Knotzer H, Pajk W, Hasibeder W et al: **Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock.** *Crit Care Med* 2005, **33**(11):2659-2666.
- 46 De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL: **Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*.** *Crit Care Med* 2012, **40**(3):725-730.
- 47 Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A: **Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis.** *PLoS One* 2015, **10**(8):e0129305.
- 48 Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Leggieri C, Silvani P, Angelini GD, Zangrillo A, Landoni G: **The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials.** *J Crit Care* 2017, **37**:91-98.
- 49 Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J: **A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 2008, **34**(12):2226-2234.
- 50 Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troche G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L et al: **Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial.** *Lancet (London, England)* 2007, **370**(9588):676-684.
- 51 Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA, Spriet LL, Hargreaves M: **Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans.** *J Physiol* 2001, **534**(Pt 1):269-278.
- 52 Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE: **Relation between muscle Na+K+ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study.** *Lancet (London, England)* 2005, **365**(9462):871-875.
- 53 Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O: **Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial.** *Intensive Care Med* 2006, **32**(11):1782-1789.
- 54 Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, Kang Y, Li K, Zhou L, Song Q et al: **Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial.** *Intensive Care Med* 2018, **44**(11):1816-1825.
- 55 Francis GS, Bartos JA, Adaya S: **Inotropes.** *J Am Coll Cardiol* 2014, **63**(20):2069-2078.
- 56 Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, Mason AJ, Cross M, Al-Beidh F, Best-Lane J et al: **Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis.** *The New England journal of medicine* 2016, **375**(17):1638-1648.
- 57 Wang Z, Wu Q, Nie X, Guo J, Yang C: **Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial.** *Clin Drug Investig* 2015, **35**(11):707-716.
- 58 Schumann J, Henrich EC, Strobl H, Prondzinsky R, Weiche S, Thiele H, Werdan K, Frantz S, Unverzagt S: **Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2018, **1**:CD009669.
- 59 Fang M, Cao H, Wang Z: **Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis.** *Med Intensiva* 2018, **42**(7):409-415.

- 60 Mathew R, Visintini SM, Ramirez FD, DiSanto P, Simard T, Labinaz M, Hibbert BM: **Efficacy of milrinone and dobutamine in low cardiac output states: Systematic review and meta-analysis.** *Clin Invest Med* 2019, **42**(2):E26-32.
- 61 Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH: **Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction.** *Crit Care Med* 2008, **36**(8):2257-2266.
- 62 De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL *et al*: **Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock.** *The New England journal of medicine* 2010, **362**(9):779-789.
- 63 Rui Q, Jiang Y, Chen M, Zhang N, Yang H, Zhou Y: **Dopamine versus norepinephrine in the treatment of cardiogenic shock: A PRISMA-compliant meta-analysis.** *Medicine (Baltimore)* 2017, **96**(43):e8402.
- 64 Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A: **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* 2011, **39**(3):450-455.
- 65 Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, Quenot JP, Kimmoun A, Cariou A, Lassus J *et al*: **Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction.** *J Am Coll Cardiol* 2018, **72**(2):173-182.
- 66 Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmaki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F *et al*: **Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients.** *Intensive Care Med* 2018, **44**(6):847-856.
- 67 Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmaki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F *et al*: **Correction to: Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients.** *Intensive Care Med* 2018, **44**(11):2022-2023.



BUONE PRATICHE CLINICHE



SIAARTI

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER