



Questo numero dell'Opinione dell'Esperto riguarda l'utilizzo delle amine in Medicina Interna. Il lavoro è redatto da Roberto Frediani, Direttore della Medicina Interna di Verbania e Domodossola e importante esponente del Dipartimento di Formazione FADOI.

Pensiamo che l'impatto pratico che ha voluto dare possa essere particolarmente utile a noi internisti nella nostra pratica quotidiana.

Giuliano Pinna, Francesco Cipollini, Marco Grandi

Considerazioni sull'utilizzo delle amine in Medicina Interna

Roberto Frediani
Medicina Interna Verbania e Domodossola
Dipartimento Formazione Fadoi

INTRODUZIONE

Le catecolamine o amine dal punto di vista chimico si caratterizzano per un gruppo aminico e dalla presenza di un anello fenolico (" catecolo "). Derivano dall'aminoacido tirosina, sono idrosolubili e sono legate per il 50% alle proteine del plasma.

Midollare del Surrene (adrenalina), terminazioni periferiche del sistema nervoso simpatico (noradrenalina) e sistema nervoso centrale (dopamina e noradrenalina) sono, nell'uomo, le sedi di produzione.

Tabella 1

CATECOLAMINE	
Endogene	adrenalina, noradrenalina, dopamina
Agonisti β adrenergici	dobutamina, isoproterenolo
Agonisti β_2 adrenergici selettivi	salbutamolo, fenoterolo, formoterolo,
Agonisti α_1 adrenergici selettivi	salmeterolo
Agonisti α_2 adrenergici selettivi	fenilefrina e simili
Agonisti adrenergici vari	clonidina, metildopa, amfetamina e simili

La loro azione è diversificata :

- la stimolazione dei β recettori determina un potente effetto sul cuore , sia la frequenza cardiaca (effetto cronotropo) che la forza di contrazione (effetto inotropo) risultano aumentate con conseguente aumento della gittata cardiaca e del consumo di ossigeno.
- La stimolazione dei recettori β_2 causa il rilasciamento di buona parte della muscolatura liscia che a livello bronchiale è particolarmente utile tanto che gli agonisti selettivi di tipo β_2 risultano molto efficaci nel trattamento dell'asma e dell'ostruzione bronchiale in genere (argomento che peraltro non affronteremo in questo breve excursus).

La loro azione metabolica, mediata in parte dalla influenza sulla secrezione insulinica, si esplica attraverso la conversione dei depositi energetici (glicogeno e grasso) in combustibile prontamente disponibile (glucosio ed acidi grassi liberi) cui però consegue una secondaria iperlipidemia e iperglicemia.

Tanto le catecolamine esogene quanto quelle endogene vengono metabolizzate essenzialmente da due classi di enzimi : le monoaminossidasi (MAO) e le catecol-O-metiltransferasi (COMT).

Il loro coinvolgimento fisiologico è molteplice e di fondamentale supporto per integrare le risposte a stimoli che potrebbero alterare i meccanismi omeostatici.

Sicuramente da segnalare quello sulla pressione arteriosa dimostrato per la prima volta da Oliver e Shafer nel 1895¹ con l'utilizzo di estratti di surrene e successivamente confermato per le molte amine sintetiche con struttura simile all'adrenalina identificate da Barger e Dale già nel 1910².

In Medicina Interna le amine comunemente utilizzate nella terapia sia della fase acuta che della fase cronica di molte patologie sono l'adrenalina, la noradrenalina, la dopamina e la dobutamina di cui di seguito verranno delineate le caratteristiche farmacologiche , la posologia, gli effetti collaterali , le eventuali particolari avvertenze e la metodologia di utilizzo nello shock, nella sepsi severa/shock settico, nello scompenso cardiaco acuto, nell'arresto cardiaco, nell'anafilassi e nell'ipertensione polmonare .Un particolare accenno verrà fatto all' ipotensione ortostatica e alla cardiomiopatia di Takotsubo.

ASPETTI di FARMACOLOGIA

Adrenalina

L'adrenalina, anche conosciuta come epinefrina, è un potente stimolatore dei recettori α e β adrenergici e quindi i suoi effetti sono molto complessi. Rappresenta uno dei più potenti farmaci vasocostrittori noti; l'aumento consequenziale della pressione arteriosa riguarda maggiormente la pressione sistolica rispetto alla diastolica, così che aumenta la pressione differenziale. I meccanismi alla base dell'aumento della pressione arteriosa comprendono: la stimolazione diretta del miocardio, l'aumento della frequenza cardiaca e la vasocostrizione di molti distretti vascolari. L'azione vascolare principale è esercitata sulle arteriole e sugli sfinteri pre-capillari, sebbene vene e grandi arterie rispondano al farmaco. I diversi letti vascolari reagiscono diversamente, generando in questo modo una sostanziale ridistribuzione del flusso sanguigno.

L'effetto dell'adrenalina sulla circolazione cerebrale è correlato alla pressione arteriosa sistemica; alle comuni dosi terapeutiche, il farmaco ha un'azione vasocostrittrice relativamente debole sulle arteriole cerebrali.

A livello cardiaco agisce direttamente sui recettori β_1 , predominanti nel tessuto miocardico, e sulle cellule "pacemaker" e del tessuto di conduzione; questo determina un aumento della frequenza cardiaca (il ritmo risulta spesso alterato, perché si accorcia il tempo di durata della sistole, mentre rimane invariata la diastole) e della gittata cardiaca con conseguente aumento del lavoro del cuore e del consumo di ossigeno.

Gli effetti dell'adrenalina sulla muscolatura liscia di differenti organi ed apparati, dipendono dal tipo di recettore adrenergico espresso sulle cellule muscolari.

Per quanto riguarda la respirazione l'azione dell'adrenalina si estrinseca grazie al rilassamento della muscolatura bronchiale; questo potente effetto broncodilatatore si manifesta in modo elettivo quando la muscolatura bronchiale è contratta.

Infine determina anche un aumento della concentrazione di glucosio e lattato, ed un aumento della concentrazione di acidi grassi liberi nel sangue; l'aumento dei lattati riveste un particolare significato in quanto rappresenta un marker importante sia per l'outcome che per la gravità del quadro clinico nei pazienti critici.

L'adrenalina viene rapidamente inattivata e metabolizzata a livello epatico attraverso i sistemi enzimatici MAO e COMT; l'eliminazione avviene per via renale.

Noradrenalina

La noradrenalina, anche conosciuta come norepinefrina, differisce dall'adrenalina per la mancanza di un metile sul gruppo aminico.

Rilasciata nel sangue dalle cellule cromaffini come ormone, è anche un neurotrasmettitore nel sistema nervoso, dismesso dai neuroni adrenergici durante la trasmissione sinaptica.

Determina la così detta risposta di "attacco e fuga" attivando il sistema nervoso simpatico con conseguente aumento della frequenza cardiaca, rilascio di energia sotto forma di glucosio e glicogeno, aumento del tono muscolare.

Non aumenta i lattati e mantiene una buona perfusione cerebrale

Dopamina

La dopamina è un neurotrasmettitore endogeno della famiglia della catecolamine, precursore della noradrenalina e dell'adrenalina, viene biosintetizzata nel tessuto nervoso (substantia nigra, nuclei della base, ...) e nella midollare del surrene, e funziona come neurotrasmettitore attraverso l'attivazione dei recettori dopaminergici. È anche un neuroormone, rilasciato dall'ipotalamo, con la funzione di inibire il rilascio di prolattina da parte dell'ipofisi.

Come farmaco la dopamina agisce sul sistema nervoso simpatico determinando un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Ha un profilo di risposta cardiovascolare molto complesso:

- A basse dosi (fino a 5 µg/Kg/min) determina un'attivazione dei recettori dopaminergici, provocando una riduzione delle resistenze vascolari ed uno scarso incremento della gittata cardiaca, mentre viene incrementato il flusso ematico renale e splancnico.
- A dosi di 5 - 15 µg/Kg/min determina un'attivazione dei recettori β adrenergici con conseguente aumento della frequenza e della gittata cardiaca.
- A dosi superiori a 10 µg/Kg/min predominano gli effetti α adrenergici cui consegue vasocostrizione ed aumento della pressione arteriosa

Dobutamina

La dobutamina è un'amina sintetica con una struttura molto simile a quella della dopamina; i suoi effetti farmacologici sono dovuti ad interazioni dirette con i recettori α e β adrenergici.

La miscela racemica dei due enantiomeri è quella che si utilizza in clinica con effetti cardiovascolari diversificati a seconda delle differenti proprietà intrinseche ai due stereoisomeri.

A livello cardiaco determina effetti inotropi più pronunciati rispetto a quelli cronotropi, in parte perché la resistenza periferica rimane quasi invariata, in parte perché ad incrementare l'effetto inotropo contribuiscono anche i recettori α cardiaci.

La resistenza periferica totale non risulta fortemente influenzata per il bilanciamento tra la vasocostrizione mediata dai recettori α1 adrenergici e la vasodilatazione mediata dai recettori β2 adrenergici

IMPIEGO CLINICO

Nonostante il diffuso utilizzo delle amine in Medicina Interna, mancano molte evidenze sulla loro efficacia, sulla loro "safety" e sulle loro modalità d'uso (quali molecole ? quale posologia ? quale timing ? quali pazienti ?)³. E questo verosimilmente perché molti di questi

farmaci oltre agli importanti effetti emodinamici, possiedono, come abbiamo visto, effetti metabolici e immunologici complessi.

Analizzeremo ora le principali patologie in cui le amine sono impiegate con il supporto della letteratura.

SHOCK

Lo shock, qualunque sia la causa, è caratterizzato da ipotensione e da segni di ipoperfusione tissutale, che contribuiscono allo sviluppo delle insufficienze di organo.

Le amine possono essere utilizzate per correggere l'ipotensione e/o per aumentare la gettata cardiaca, ma i medici si trovano ad affrontare una questione fondamentale e delicata: quale farmaco devo usare⁴? E questo perché le varie molecole hanno significative differenze per quanto riguarda gli effetti emodinamici, metabolici ed immunologici.

Dati della letteratura (SOAP II Investigators⁵) riportano che nei pazienti con shock non vi sono differenze, in termini di mortalità, fra l'utilizzo come farmaco di prima scelta della dopamina o della noradrenalina; tuttavia gli autori precisano che la dopamina comporta un numero più elevato di eventi avversi. Una revisione sistematica di 6 trials⁶ ha confrontato l'utilizzo della dopamina e della noradrenalina nei pazienti con shock ed ipotensione di varia eziologia; le conclusioni portano a consigliare la noradrenalina come farmaco di prima scelta.

SEPSI SEVERA e SHOCK SETTICO

In letteratura c'è stato un lungo dibattito su quale amina sia più efficace nello shock settico⁷.

Al di là dei noti effetti emodinamici, è bene considerare che:

- La dopamina ha la potenzialità di ridurre il rilascio di prolattina, favorendo l'apoptosi linfocitaria, con conseguente immunosoppressione;
- La noradrenalina determina una riduzione dei lattati, suggerendo un miglioramento secondario della ossigenazione tissutale;
- La dobutamina diventa il farmaco di scelta quando si associa una bassa portata cardiaca.

Una recente review⁸ suggerisce che la noradrenalina sia superiore alla dopamina in pazienti con shock settico, con riduzione della mortalità ospedaliera e a 28 giorni di follow up del 9%, dato non confermato dalla revisione Cochrane⁹ che tuttavia si limita all'analisi di solo tre trials randomizzati peraltro pubblicati prima del 2004.

Un'altra metanalisi¹⁰ che prende in considerazione 5 studi osservazionali e 6 trials randomizzati, per un totale di 2.768 pazienti; di questi 1.474 assegnati a ricevere noradrenalina e 1.294 dopamina, conclude dimostrando che *l'utilizzo di dopamina nei pazienti con sepsi severa e shock settico è associato ad una più alta incidenza di aritmie e di aumentata mortalità* (tabella 2). A sostegno della superiorità della Noradrenalina vi sono anche i risultati di due recenti pubblicazioni^{11,12} che confermano come questa amina sia la scelta ottimale per questo setting di pazienti e quindi, come successivamente delineato anche nelle ultime linee guida¹³, la propongono come farmaco di prima scelta.

A ulteriore supporto di questa raccomandazione, è bene ricordare che la noradrenalina, a differenza della dopamina, può essere utilizzata in associazione alla Vasopressina nei pazienti con ipotensione refrattaria al riempimento fluidico e al supporto di colloidi

	Rischio comparativo (95 IC)				
Outcomes	Rischio assunto	Rischio corrispondente	Effetto relativo 95% IC	N.di partecipanti (studi)	Evidenza
	dopamina	norepinefrina			
Mortalità breve	530/1000	Studio popolazione 482/1000 440-524	di RR 0.91 0.83- 0.99	2043 (6 studi)	+++ moderata
Eventi avversi importanti (aritmie sopraventricolari)	229/1000	Studio popolazione 82/1000 34-195	di RR: 0.47 0.38- 0.59	1931 (2 studi)	+++ moderata
Eventi avversi importanti (aritmie ventricolari)	39/1000	Studio popolazione 15/1000 8-27	di RR: 0.35 0.19- 0.66	1931 (2 studi)	+++ moderata

INSUFFICIENZA CARDIACA ACUTA

I trials clinici randomizzati DAD – HF II¹⁴, in cui viene confrontata l'efficacia dell'associazione di basse dosi di dopamina e furosemide alla sola terapia con furosemide, e ROSE AHF¹⁵, che confronta basse dosi di dopamina con la nesiritide, hanno dimostrato la non utilità nell'uso routinario di basse dosi di dopamina nell'insufficienza cardiaca acuta non accompagnata da ipotensione: si registra un'alta incidenza di aritmie in assenza di sicuro "effetto renale" che era lo scopo che ci si prefiggeva.

Bisogna tuttavia considerare che la numerosità del campione e l'analisi dei dati non permettono di dare un giudizio definitivo¹⁶.

ARRESTO CARDIACO

L'adrenalina fin dal 1906 viene utilizzata nella terapia dell'arresto cardiaco sfruttando la sua azione sinergica di aumento del flusso coronarico generato dalle compressioni toraciche durante la rianimazione cardiopolmonare (CPR)¹⁷. Tuttavia questa pratica è stata abbandonata in ragione delle conclusioni di diversi studi osservazionali e trials clinici randomizzati che hanno suggerito che il suo uso non sia favorevole a causa del prolungamento della ipoperfusione che si ottiene in molti organi, cervello compreso, e che è indotto dalla azione sul microcircolo che prosegue anche dopo il ripristino della circolazione spontanea¹⁸. Nonostante che un trial multicentrico randomizzato controllato condotto in Grecia¹⁹ dimostri che nei pazienti con arresto cardiaco intraospedaliero, l'uso, durante la CPR, dell'associazione adrenalina/vasopressina migliori la sopravvivenza e lo stato neurologico rispetto alla sola adrenalina, una analisi di altri dati^{20,21} non permette di confermarlo, come del resto confermano le linee guida di riferimento²².

ANAFILASSI

L'adrenalina è il farmaco di prima scelta nella terapia acuta della anafilassi²³ ed è raccomandata dalla World Allergy Organisation (WAO); dato confermato da una recente revisione di 1328 studi della Cochrane; gli stessi autori suggeriscono inoltre che la via di somministrazione preferibile sia quella tramite l'autoiniettore. L'efficacia deriva dalla combinazione di proprietà $\alpha\beta$ adrenergiche quali: l'aumento della vasocostrizione periferica e della pressione arteriosa, l'incremento dell'attività cronotropa ed inotropica, la broncodilatazione

con azione anche a livello delle basse vie aeree²⁴, per cui le recenti linee guida²⁵ la considerano, con dati di evidenza, la terapia di scelta per il trattamento dell'anafilassi

IPOTENSIONE ORTOSTATICA

Gli agonisti $\alpha 1$ adrenergici, fra questi la midodrina, trovano il loro utilizzo nella ipotensione ortostatica, definita secondo le linee guida ESC come una riduzione anormale della pressione sistolica con l'assunzione della stazione eretta (o meglio come una riduzione di 20 mmHg di sistolica e di 10 mmHg di diastolica entro 3 minuti dall'assunzione attiva o passiva dell'ortostatismo)²⁶. Da segnalare tuttavia che una recente review²⁷ pone l'attenzione sull'assenza di dati certi per confermarne l'utilizzo in questo ambito.

IPERTENSIONE POLMONARE

L'insufficienza polmonare su base vascolare è caratterizzata da:

- alterazione della funzione endoteliale polmonare e della permeabilità microvascolare,
- squilibrio dei mediatori vasoattivi,
- anormale vasocostrizione ipossica,
- insufficienza polmonare metabolica,
- trombosi microvascolare e, con il tempo,
- rimodellamento vascolare.

Tutto questo comporta un aumento delle resistenze vascolari polmonari e della pressione polmonare. La noradrenalina esercita un effetto vasocostrittore sistemico attraverso l' $\alpha 1$ agonismo; l'attivazione di questi recettori comporta anche una vasocostrizione polmonare, tuttavia questo potenziale effetto avverso sulle resistenze polmonari si manifesta unicamente come possibilità solo con l'utilizzo di alte dosi dell'amina.

Di contro nei pazienti con ipertensione polmonare cronica, la noradrenalina riduce la PVR/SVR ratio suggerendo il suo utilizzo a basse dosi in pazienti con insufficienza ventricolare dx acuta²⁸.

LA CARDIOMIOPATIA di TAKOTSUBO

La Takotsubo cardiomiopathy (TTC), che è una forma di cardiomiopatia reversibile frequentemente associata a stress fisici o emozionali, tipica del sesso femminile, è stata descritta per la prima volta nel 1991.

La sua eziologia rimane oscura, tuttavia si è registrato un drammatico aumento della TTC con l'utilizzo della catecolamine, adrenalina e noradrenalina, giustificanti non solo lo stunning miocardico ma anche possibili fattori esacerbanti della sindrome²⁹.

Dal punto di vista fisiopatologico, alte dosi di adrenalina possono essere direttamente tossiche per le cellule miocardiche e possono causare danno attraverso uno spasmo della microvascolatura coronarica o determinando uno stunning dei cardiomiociti. I farmaci coinvolti come trigger della cardiomiopatia di Takotsubo, comprendono in prima linea le catecolamine adrenalina, noradrenalina e dobutamina.

FARMACOLOGIA CLINICA

ADRENALINA	fl ev, im, sc 1mg/1 ml
	Autoiniettore im 0,33 mg / 0,3 ml
	0,165 mg / 0,3 ml

Gli effetti del farmaco risultano molto diversi a seconda della via di somministrazione: non è efficace se somministrata per via orale poiché viene rapidamente coniugata ed ossidata nella mucosa gastrointestinale e nel fegato senza nessun metabolita farmacologicamente attivo ;

dopo iniezione sc l'assorbimento è ritardato a causa dell'azione vasocostrittrice locale . Ottimale è l'utilizzo per via ev.

Impieghi clinici:

- anafilassi (sia la reazione che lo shock anafilattico) anche con angioedema
- angioedema senza deficit di C1 inibitore con ostruzione delle vie aeree
- arresto cardiaco (asistolia, FV e flutter ventricolare, dissociazione elettromeccanica)
- croup
- stati broncospastici acuti (in pazienti refrattari alla terapia con $\beta 2$ stimolanti per via inalatoria . Si somministrano 0,3-0,4 mg sc per tre volte, associando cortisteroide ev e ossigenoterapia)

Posologia (adulto) :

- arresto cardiaco 1 mg ev in bolo rapido oppure 2,5 mg per via endotracheale o endobronchiale diluiti in 7,5 ml di soluzione fisiologica. Se inefficace ripetere ogni 3-5 minuti
- blocco AV totale 4 μ g /ml in glucosata al 5% ; diluire 1 ml in 250 ml di glucosata al 5%
- anafilassi 10 μ g /Kg/min (se paziente molto grave si può utilizzare la stessa dose anche per endotracheale). Ripetere se inefficace ogni 5 minuti

Effetti collaterali L'aumento della pressione arteriosa è correlato alla dose di adrenalina utilizzata. L'aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca può facilmente determinare anomalie del ritmo cardiaco con comparsa di alterazioni EGRAFICHE quali riduzione di ampiezza dell'onda T e allungamento del QT con pericolo di aritmie cardiache maggiori.

La sindrome adrenergica è caratterizzata da pallore cutaneo, sudorazione, scialorrea, senso di freddo alle estremità, iperglicemia, tremori muscolari, riduzione della ipopotassiemia.

Può causare inoltre ansia, angoscia, agitazione e confusione mentale.

In caso di stravasamento sottocutaneo possibile necrosi ischemica locale.

Grazie però alla sua breve emivita la sospensione del trattamento è spesso sufficiente ad estinguere gli effetti avversi

NORADRENALINA fl ev 1 mg/1 ml di noradrenalina base
(2 mg /1ml di noradrenalina tartrato)

Diluire in soluzione glucosata al 5% e non in soluzione fisiologica.

Preparazione 4 fl in 250 ml di soluzione glucosata al 5%
(1 ml corrisponde a 16 mcg di noradrenalina).

Dosaggio Iniziare con 1-2 mcg/Kg/min (corrispondono come velocità di infusione a 4-8 ml/h)
Aumentare ogni 10 min fino ad un massimo in genere di 20 mcg/Kg/min.

Impieghi clinici

shock cardiogeno, shock settico, shock vasoplegico.

Controindicazioni

nelle gravi ipovolemie, nelle condizioni cliniche caratterizzate da profonda ipossiemia e /o ipercapnia.

DOPAMINA

fl ev da 200 mg/5 ml e 400 mg/5 ml

Il farmaco va somministrato in infusione continua in una vena di grosso calibro, diluendolo in 500 ml di soluzione fisiologica, di glucosata al 5% o di Ringer Lattato.

Dose desiderata	Soluzione	Velocità di infusione
N µg/Kg/min	400 µg/ml (1 fl 200 mg) ml/kg/h	N per 0,15
	800 µg/ml (2 fl 400 mg) ml/kg/h	N per 0,075

Il dosaggio va modulato secondo l'obiettivo terapeutico

	Inizio	variazioni (ogni 10 min)	dose media
vasodilatazione viscerale	1-3 µg/Kg/min	1-2 µg/Kg/min	1- 5 µg/Kg/min
inotropismo positivo (stimolo recettori β ₁)	3-7 µg/Kg/min	2-3 µg/Kg/min	5-10 µg/Kg/min
vasocostrizione generalizzata (stimolo recettori α ₁)	7-10 µg/Kg/min	3-5 µg/Kg/min	10-50 µg/Kg/min

la dose va ridotta o l'infusione temporaneamente interrotta se compaiono eccessiva tachicardia, ipertensione arteriosa o contrazione della diuresi

Inizio azione dopo 5 min e raggiunge lo *steady state* dopo 20 min

Impieghi clinici: insufficienza cardiaca acuta da deficit di pompa (classe NYHA III IV), shock vasoplegico (anafilassi, politrauma, intossicazione da farmaci ipotensivi, pancreatite acuta, insufficienza epatica fulminante, insufficienza corticosurrenalica acuta, ipoperfusione tissutale di ogni causa)

Controindicazioni: stati di grave ipovolemia, tachiaritmie ventricolari non controllate farmacologicamente.

Iperdosaggio: si manifesta con anoressia, nausea, vomito, cardiopalmo, cefalea, angore, tachiaritmie ventricolari compresa la FV, crisi ipertensive talora potenzialmente fatali, ischemia delle estremità (specie se terapia prolungata).
Grazie alla sua breve emivita plasmatica, è sufficiente la sospensione per estinguere gli effetti tossici.

Particolari avvertenze:

- attenzione nell'uso concomitante di digitale e chinidina per l'aumentato rischio di aritmie cardiache, e di betabloccanti perché antagonizzano gli effetti β_1 adrenergici della dopamina a livello cardiaco
- l'utilizzo concomitante di dobutamina è invece favorevole, in quanto sinergizza gli effetti β_1 mediati di dopamina e ne attenua l'effetto vasocostrittore periferico. L'associazione delle due amine permette quindi di ottenere un significativo aumento della pressione arteriosa sistemica minimizzando l'incremento della pressione di incuneamento polmonare e la riduzione della ossiemia correlati all'utilizzo della sola dopamina

DOBUTAMINA fl ev 250 mg/20ml

Preparazione: 250 mg (1 fl) in 250 ml di soluzione fisiologica, glucosata al 5% e al 10%, Ringer Lattato. (1ml è pari ad 1 mg)

Dose desiderata	Soluzione	Velocità di infusione
N $\mu\text{g/Kg/min}$	500 $\mu\text{g/ml}$ 1000 $\mu\text{g/ml}$	(N per 0,12) ml/kg/h (N per 0,06) ml/kg/h
Inizio	variazioni (ogni 10 min)	dose media efficace
2 $\mu\text{g/Kg/min}$	1-2 $\mu\text{g/Kg/min}$	2,5 - 10 $\mu\text{g/Kg/min}$
Dosaggio iniziale desiderato X peso paziente (in Kg) X 0,06 = velocità infusione in ml/h		

Gli effetti emodinamici compaiono dopo 1-2 minuti dall'inizio della infusione ev, ma talora sono necessari tempi più lunghi (10-15 minuti)

Viene metabolizzata principalmente dalle COMT e dalle glucoroniltransferasi, non dalle MAO in modo significativo; i metaboliti sono escreti con l'urina e l'eliminazione non è influenzata dalla funzionalità renale

Impieghi clinici: insufficienza cardiaca acuta da deficit di pompa classe NYHA III-IV e nello shock settico

Controindicazioni: grave ipovolemia, tachiaritmie ventricolari non controllate farmacologicamente, stenosi subaortica ipertrofica

Effetti collaterali da iperdosaggio: nausea, vomito, tremori, cefalea, ansia, cardiopalmo, ipo e ipertensione arteriosa, pallore cutaneo, dispnea, angor, tachiaritmie ventricolari.

Poiché facilita la conduzione atrioventricolare, nei pazienti con fibrillazione atriale si può verificare un aumento della frequenza di risposta ventricolare.

Conclusioni e commenti

In questo breve excursus ho voluto privilegiare le indicazioni pratiche, giocando anche sul taglio grafico. Ho preferito questa soluzione perché penso che, al di là delle considerazioni teoriche, pur fondamentali, quello che ci serve nella nostra attività quotidiana sia un punto di riferimento pratico e di facile consultazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Oliver G and Shafer EA "The physiological action of extract of the suprarenal capsuls" *J Physiol London* 1895; 18: 230-276
2. Barger G and Dale HH, "Chemical structure and sympaticomimetic action of amines" *J Physiol London* 1910; 41: 19-59
3. Bangash M, et al "Use of inotropes and vasopressor agonist in critically ill patients – Review" *British J of Pharmacology* 2012; 165: 2015-2039
4. De Backer D, et al "Vasopressors in shock: too early to move away from catecholamines?" *British J of Pharmacology* 2012; 165: 2012-2014
5. De Backer D, et al "Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock – SOAP II Investigators" *NEJM* 2010; 362: 779-789
6. Lampard JG "Systematic Review Snapshot - Vasopressors for hypotensive shock" *Ann of Emerg Med* 2013; 61(3) : 351
7. Hollenberg S "Inotropes and vasopressor therapy of septic shock" *Crit Care Clin* 2009; 25: 781-802
8. Vasu TS, et al "Norepinephrine or dopamine for septic shock: a systematic review of randomized clinical trials" *J of Int Care Med* 2012; 27(3): 172-178
9. Mullner M, et al "Vasopressor for shock" *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD 003709
10. De Backer D, et al "Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock" *Crit Care Med* 2012; 40 (3): 725-730
11. Tupchong K, et al "Sepsis, severe sepsis and septic shock: a review of the literature" *Afr J Emerg Med* 2014
12. Oba J, et al "Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials" *J of Crit Care* 2014; 29: 706-710
13. "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012" *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637
14. Giamouzis SS, et al "Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD – HF) trial" *J Cardiac Fail* 2010; 16: 922-930
15. Horng hc, et al "Low dose dopamine or low dose nesiritide in acute heart failure" *JAMA* online 2013; 18 nov
16. Torres_Courchoud J "Is there still a role for low dose dopamine use in acute heart failure?" *Curr Opin Crit Care* 2014; 20, marzo
17. Carley S "Towards evidence base emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary" *Emerg Med J* 2013; 30: 249-250
18. Callaway C, "Epinephrine for cardiac arrest" *Curr Opin Cardiol* 2013; 28:36-42
19. Mentzelopoulos SD, et al "Vasopressin, steroid and epinephrine and neurologically favorable survival after in hospital cardiac arrest" *JAMA* 2013; 310 (3) : 270-279
20. Roberts A, "Cardiac resuscitation: a new gold-standard medical therapy for CPR in patients with in hospital cardiac arrest?" *Nature Rev Cardiol* 2013; 10: 487
21. "Drug combination improves outcomes after in hospital cardiac arrest" *BMJ* 2013; 347: 23 july
22. American Heart Association – ACLS Guidelines
23. Sheikh A, et al "Adrenaline auto-injector for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community – review" *The Cochrane Library* 2012; issue 8
24. Sheikh A "Emergency management of anaphylaxis : current pharmacotherapy and future directions" *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (7): 827-830
25. Dhami S, et al "EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group" *Allergy* 2014; 69:168-175
26. Maule S, et al "Orthostatic hypotension: evaluation and treatment" *Cardiovascular & Haematological Disorders Drugs Targets* 2007; 7: 63-70
27. Ong AC, et al "Asystematic review of the pharmacological management of orthostatic hypotension" *Int J Clin Prac* 2013; 67(7): 633-646

28. Price LC, et al "Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management – a systematic review" *Crit Care Med* 2014; 42: R169
29. Izum Y "Drug induced Takotsubo cardiomyopathy" *Heart Fail Clin* 2013; 9: 225 – 231

