

Nouveaux inotropes

23^e Journées d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale d'Aquitaine

Dr N TAFER

Unité anesthésie réanimation des cardiopathies
congénitales

SAR2 Pr Ouattara
CHU Bordeaux

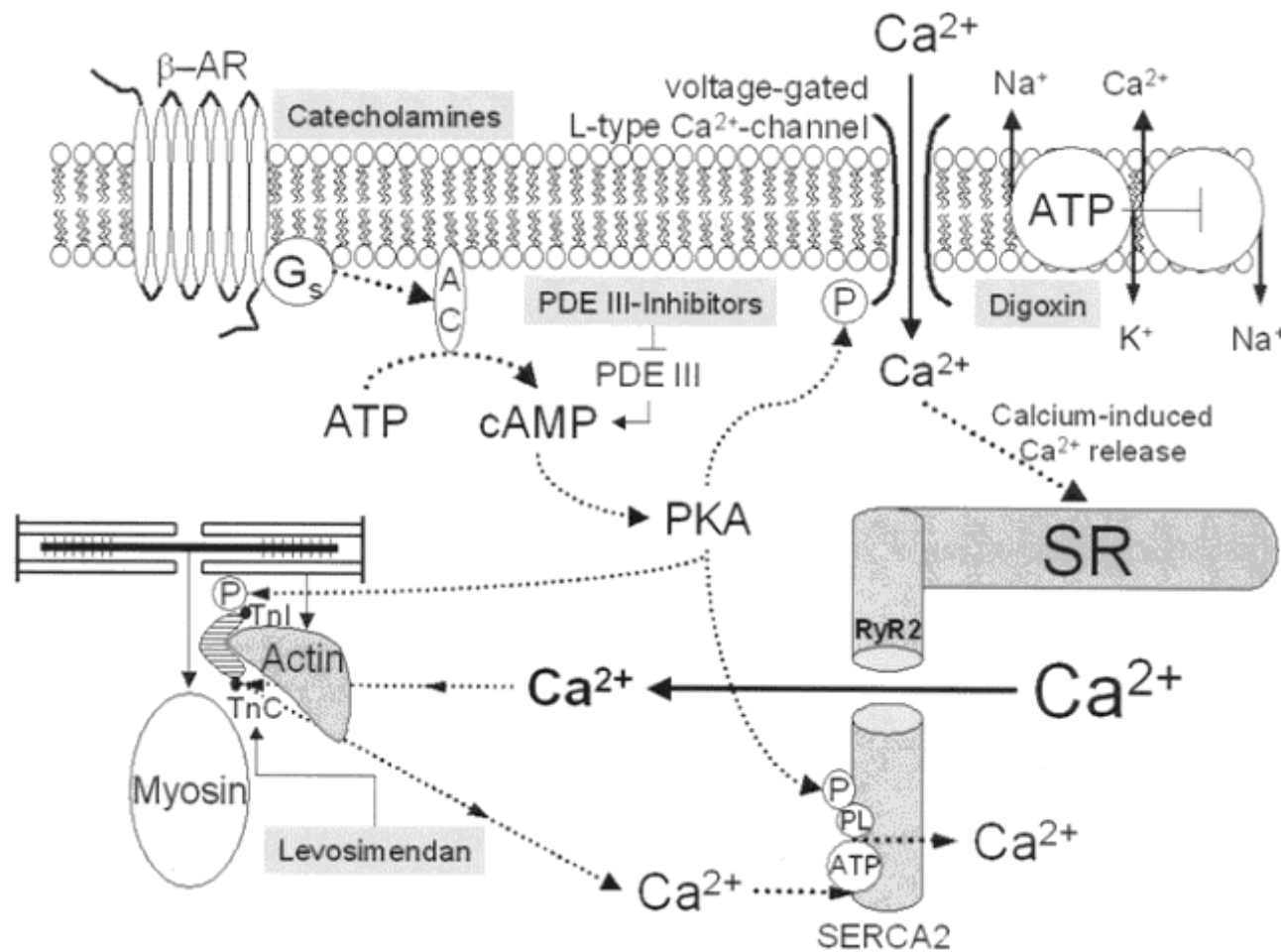


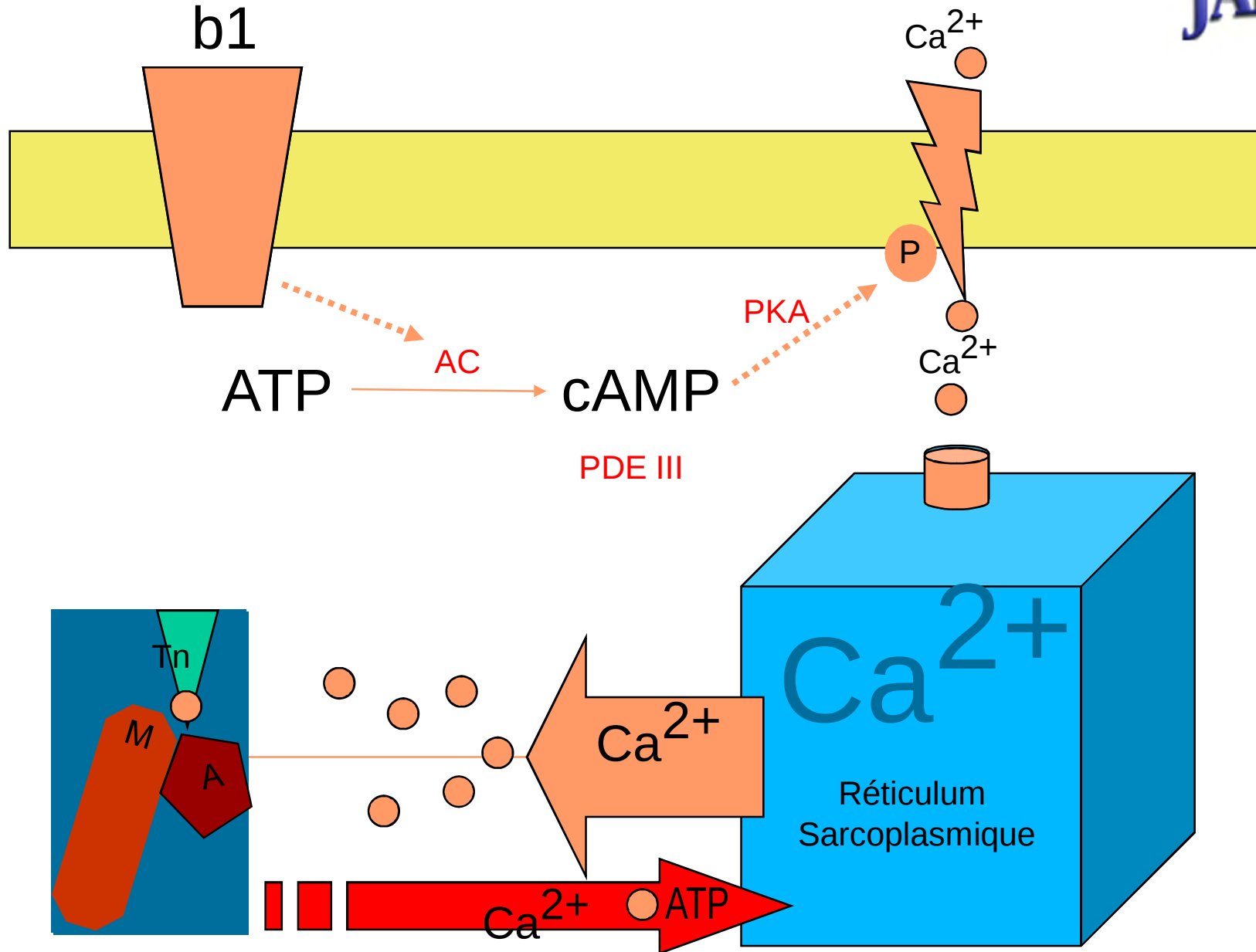
Introduction

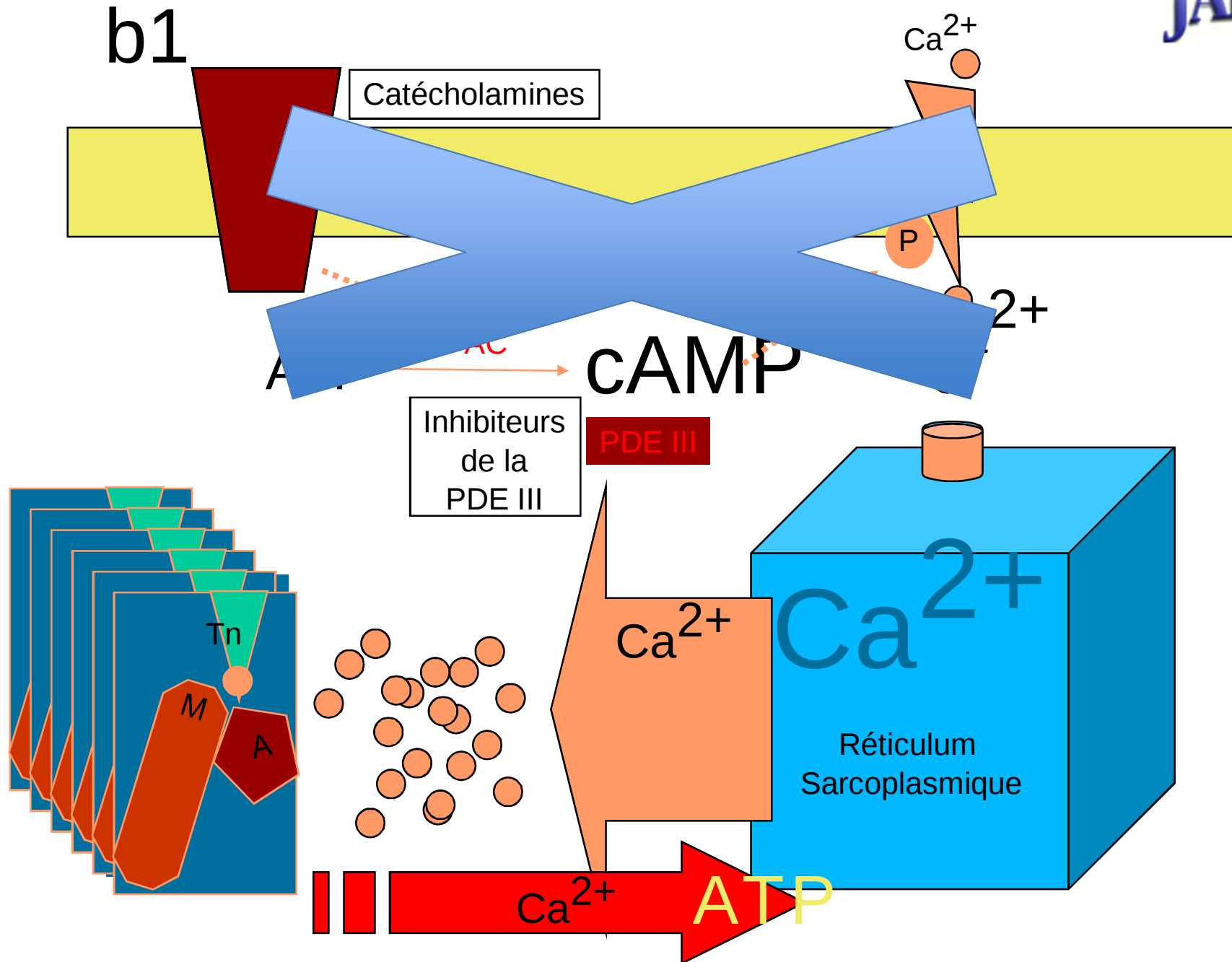
- Insuffisance cardiaque: 23 millions /monde
 - Amélioration de la PEC de l'IC chronique: IEC, AA2, B-, Diurétique, ivabradine, resynchronisation, DAI...
 - Pronostic de l'ICA reste associé à morbidimortalité élevée
 - Europe :
 - IC de novo: mortalité intrahospitalière 8,1%
 - IC avec OAP: mortalité 9,1%
 - IC choc cardiogénique: mortalité 40%
- Nieminen et al Eur Heart J 2006
- Pharmacothérapie insuffisante? Inéfficace?



Inotropes: modes d'action

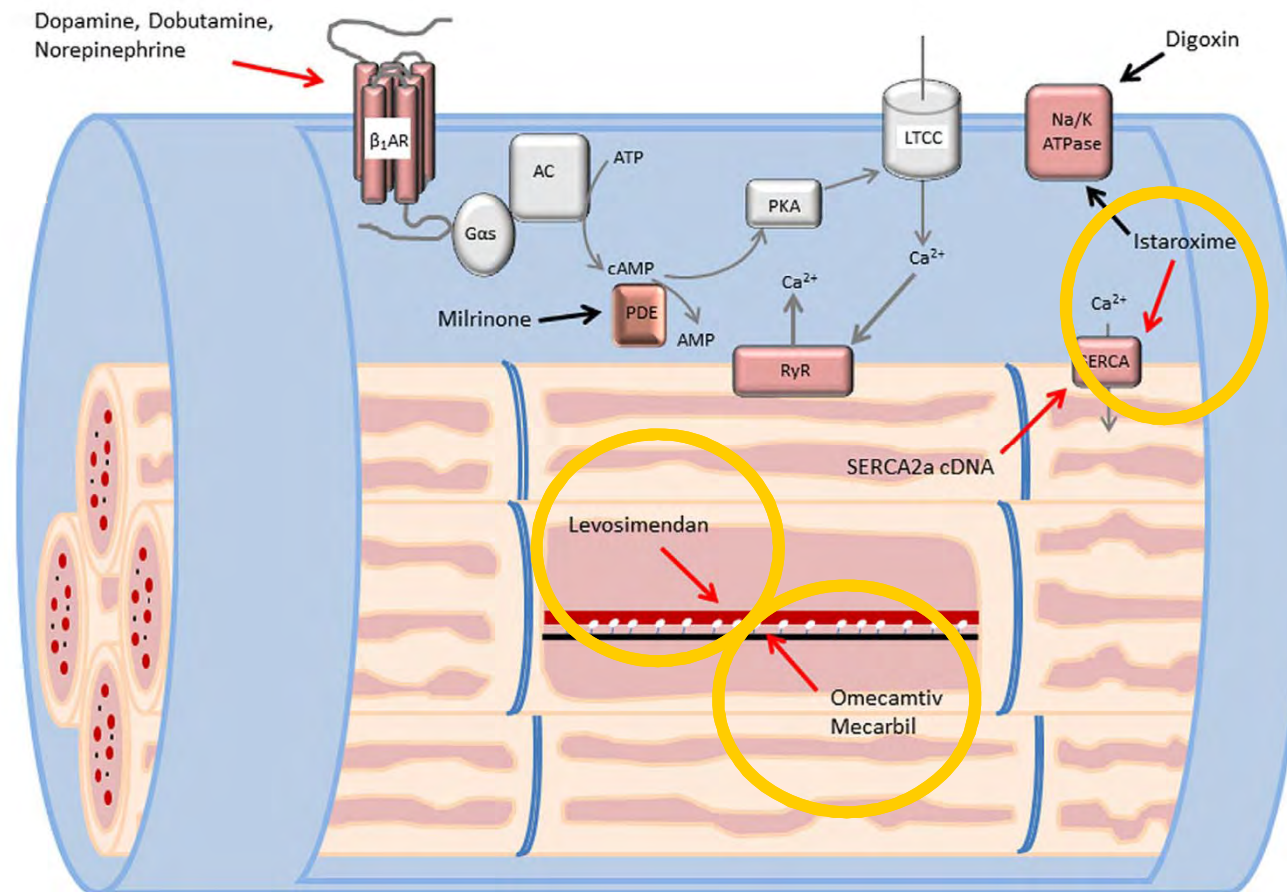








Inotropes: nouveaux modes d'action





Levosimendan

- Considéré comme nouveau car peu utilisé, mal connu, encore soumis à une ATU en France

Et pourtant....

NCBI Resources ▾ How To ▾

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed ▾ levosimendan

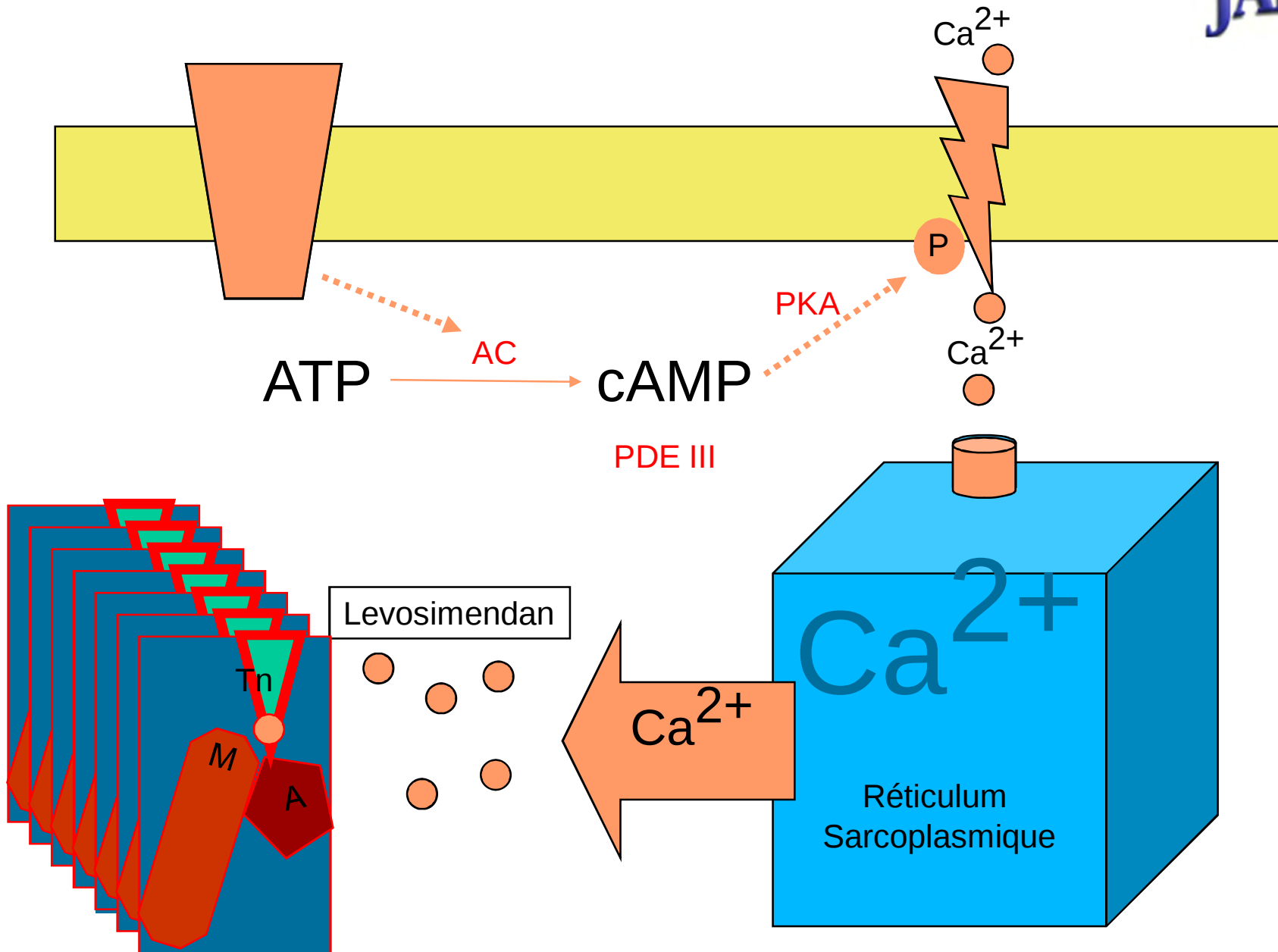
RSS Save search Advanced

[Show additional filters](#) [Display Settings:](#) ▾ Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added [Send to:](#) ▾

Article types
Clinical Trial
Review

Results: 1 to 20 of 1003

<< First < Prev Page 1 of 51 Next > Last >>





Levosimendan: From Basic Science to Clinical Trials

Rognoni et al. Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery, 2011, Vol. 6, No. 1

- Effets vasodilatateurs: Ouverture canaux K^+
 - Vasodilatation Coronaire
 - Vasodilatation artères pulmonaires
 - Vasodilatation systémique
- Effets sur la fonction myocardique:
 - Augmente la sensibilité des protéines contractiles à la troponine: Effet inotrope
 - Sans augmenter le flux calcique intracellulaire: Effet lusitrope
 - Pas d'augmentation de consommation d'oxygène
- Combinaison des deux effets:
 - Amélioration du couplage ventriculo-artériel
- Effet antistunning:
 - Evite la surcharge calcique mitochondriale de l'ischémie - reperfusion
 - Stabilise le potentiel membranaire et préserve la fonction des mitochondries
 - Economise les phosphates de haute énergie et limite l'apoptose



Pharmacocinétique

- Levosimendan: 0,2 μ g/kg/min pendant 24h sans bolus
- Métabolites actifs pendant 7 à 14jours

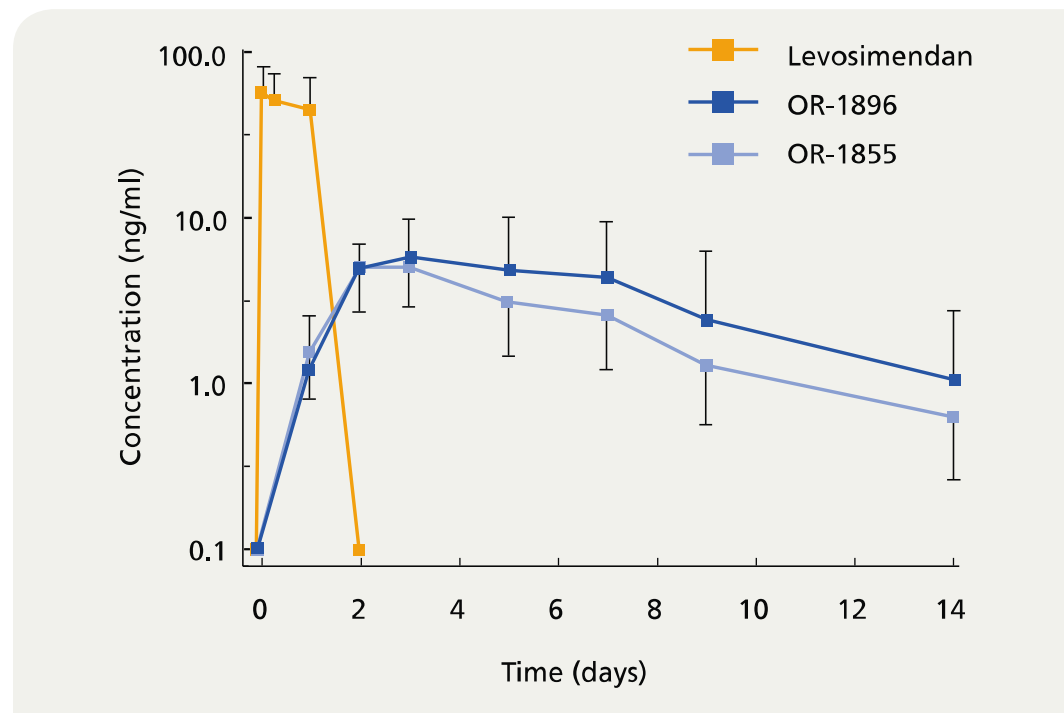


Figure 5. Mean plasma concentration-time curves of levosimendan, OR-1855 and OR-1896 after 24-hour infusion of 0.2 μ g/kg/min in patients with NYHA III-IV heart failure.⁸



Applications cliniques

- Insuffisance cardiaque aigue « post cardiotomie »
- Attente transplantation
- Insuffisance cardiaque aigue « médicale »

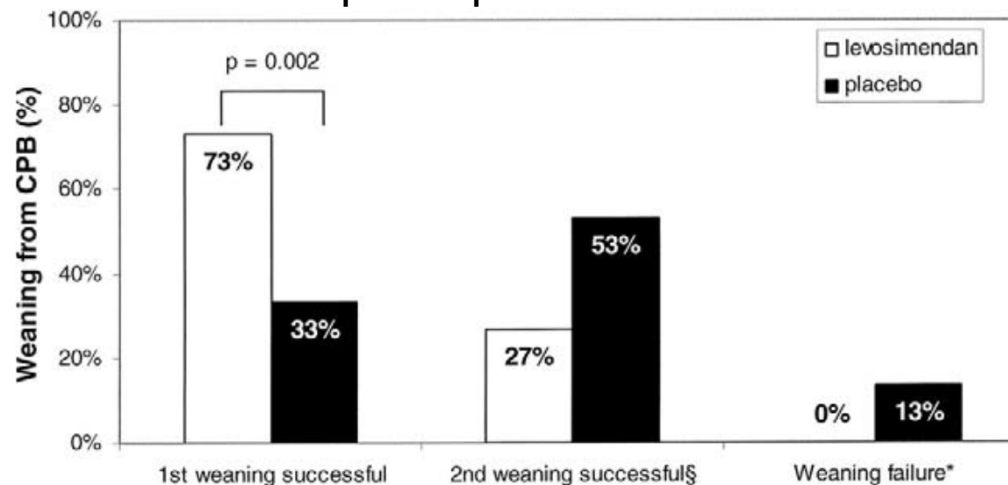


Insuffisance cardiaque aigue « chirurgicale »

Levosimendan Facilitates Weaning From Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Impaired Left Ventricular Function

- Chirurgie coronarienne FEVG altérée
- Levosimendan en pré conditionnement
- Diminution des échecs de sevrage de CEC
- Evite les assistances post op

ERIKSSON ET AL Ann Thorac Surg
2009;87:448-54





Levosimendan et chirurgie cardiaque coronaire ou combinée chez des patients avec une FE VG altérée

- Réduit les échecs de sevrage de CEC
- Réduit le recours à une assistance circulatoire temporaire
- Améliore les suites post op:
 - Sevrage de la VM
 - Réduction du séjour



Levosimendan et insuffisance cardiaque aigue post chirurgie cardiaque

Effect of Levosimendan on Survival and Adverse Events After Cardiac Surgery: A Meta-analysis

HARRISON ET AL *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol ■, No ■ (Month), 2013

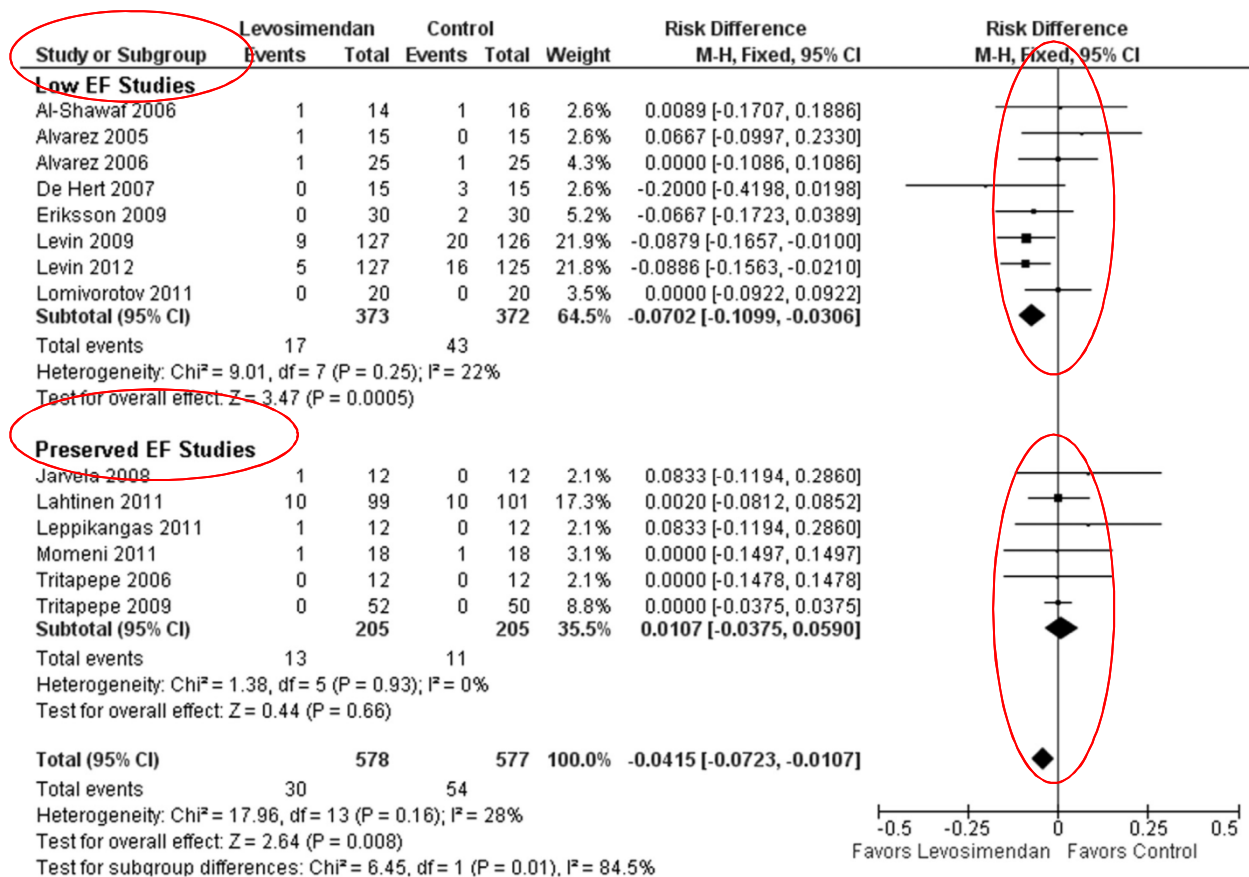


Fig 2. Forest plot of the effect of levosimendan on postoperative mortality.



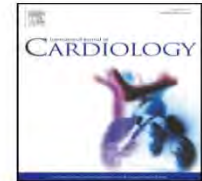
Attente de transplantation



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Letter to the Editor

Levosimendan reverted severe pulmonary hypertension in one patient on waiting list for heart transplantation

Enrico Ammirati ^{a,b,*}, Francesco Musca ^a, Fabrizio Oliva ^a, Andrea Garascia ^a, Valentina Pacher ^a,
Alessandro Verde ^a, Manlio Cipriani ^a, Antonella Moreo ^a, Luigi Martinelli ^a, Maria Frigerio ^{a,**}

Femme 23 ans cardiomyopathie dilatée en attente de transplantation
LCOS indication d'assistance monoventriculaire
Amélioration après une première cure de simdax
Maintien pendant 6 mois avec une cure mensuelle de simdax
Transplanté après 7 mois avec succès



How Mechanical Circulatory Support Helps Not to Need It—New Strategies in Pediatric Heart Failure

Schweigmann et al *Artif Organs*, Vol. 35, No. 11, 2011

7 patients avec indication d'assistance

- 3 myocardites

- 1 CMD

- 2 CM post myocardite

- 1 CMH

6 Maintenu sans ECMO

1 seul mis sous ECMO : suite ACR ressuscité

3 Myocardites → recovery 6mois

4 BTT



Population pédiatrique CHU Bordeaux Unité cardio pédiatrie

- 6 patients (Sex Ratio: 2/1)
- Age médian: 2 ans (2 mois-15 ans)
- Poids médian: 10kg240 (4-60kg)
- Etiologies:
 - 4 CMD idiopathiques
 - 1 CMD immunologique
 - 1 CMD post-myocardite (EBV)



Outcome

- 1 décès (sepsis sévère)
→ 254 jours après la première cure
- 3 assistances (bridge to transplantation)
→ délai moyen 151 jours
- 2 greffes d'emblée
→ délai moyen 313 jours



Analyse des cures

JARCA

- 82 cures au total:
 - patient 1: 13 cures (assistance)
 - patient 2: 5 cures (greffe d'emblée)
 - patient 3: 16 cures (assistance)
 - patient 4: 11 cures (assistance)
 - patient 5: 5 cures (décès)
 - patient 6: 32 cures (greffe d'emblée) 570 jours



Insuffisance cardiaque aigue « médicale »

Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials

Anthony Delaney ^{a,b}, Celia Bradford ^{a,b}, John McCaffrey ^a,
Sean M. Bagshaw ^{c,d}, Richard Lee ^{a,b}

International Journal of Cardiology 138 (2010) 281–289

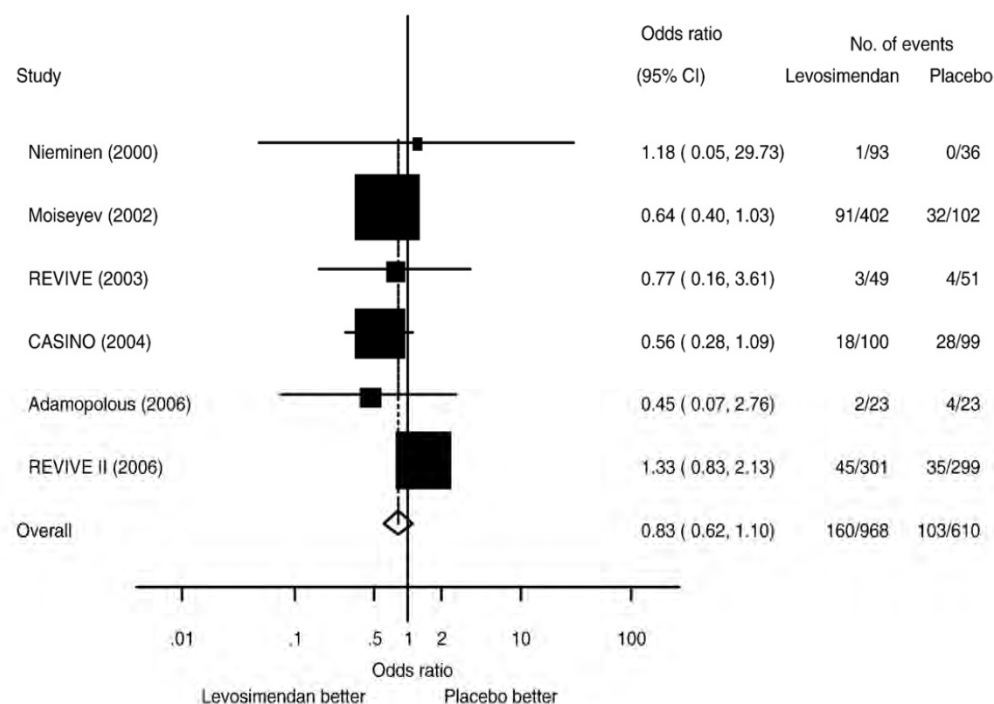


Fig. 2. The effect of levosimendan compared to placebo on mortality.



Levosimendan et ICA « médicale »

- Population hétérogènes
 - ICA potentiel de récupération bon
 - Décompensation aigue d'une ICC potentiel de récupération moins bon
 - Délai de récupération long peut justifier la répétition des cures

Clin Res Cardiol. 2014 Jul;103(7):505-13. doi: 10.1007/s00392-013-0649-z. Epub 2013 Dec 25.

Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials.

Silvetti S¹, Greco T, Di Prima AL, Mucchetti M, de Lurdes CM, Pasin L, Scandroglio M, Landoni G, Zangrillo A.



Impact économique

Trial	Total follow-up period (all patients treated)	
	Levosimendan	Standard care
LIDO, €	12853	12728
SURVIVE, €	5396	5275
REVIVE II, \$	23073	26068

Data based on de Lissovoy et al.^{6, 30} and Figure 39.

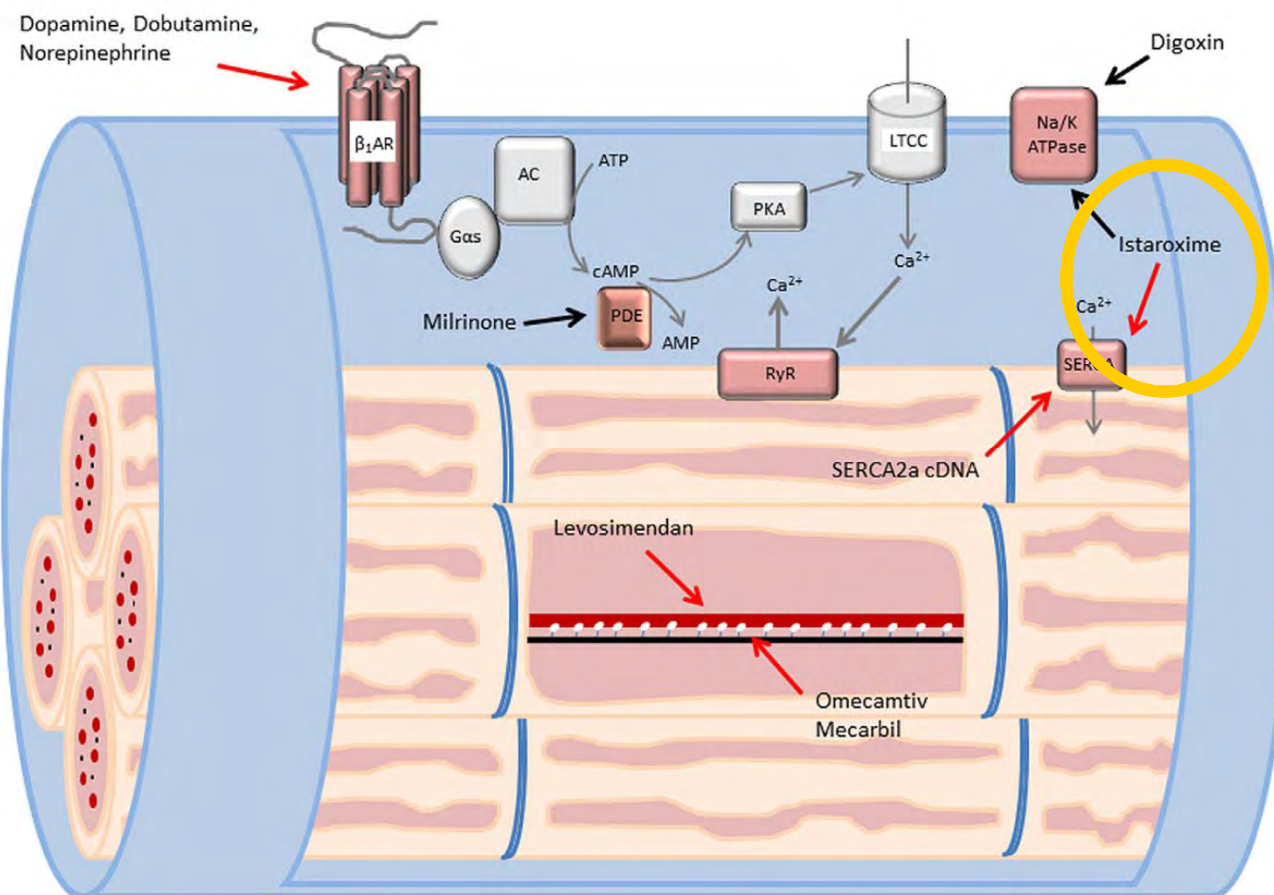
- Evite assistances
- Réduction durée d'assistance
- Réduction morbidité des assistances
- Réduction exposition transfusionnelle et risque d'alloimmunisation et transplantation

Stratégie alternative rentable+++



Inotropes: nouveaux modes d'action

JARCA





Istaroxime

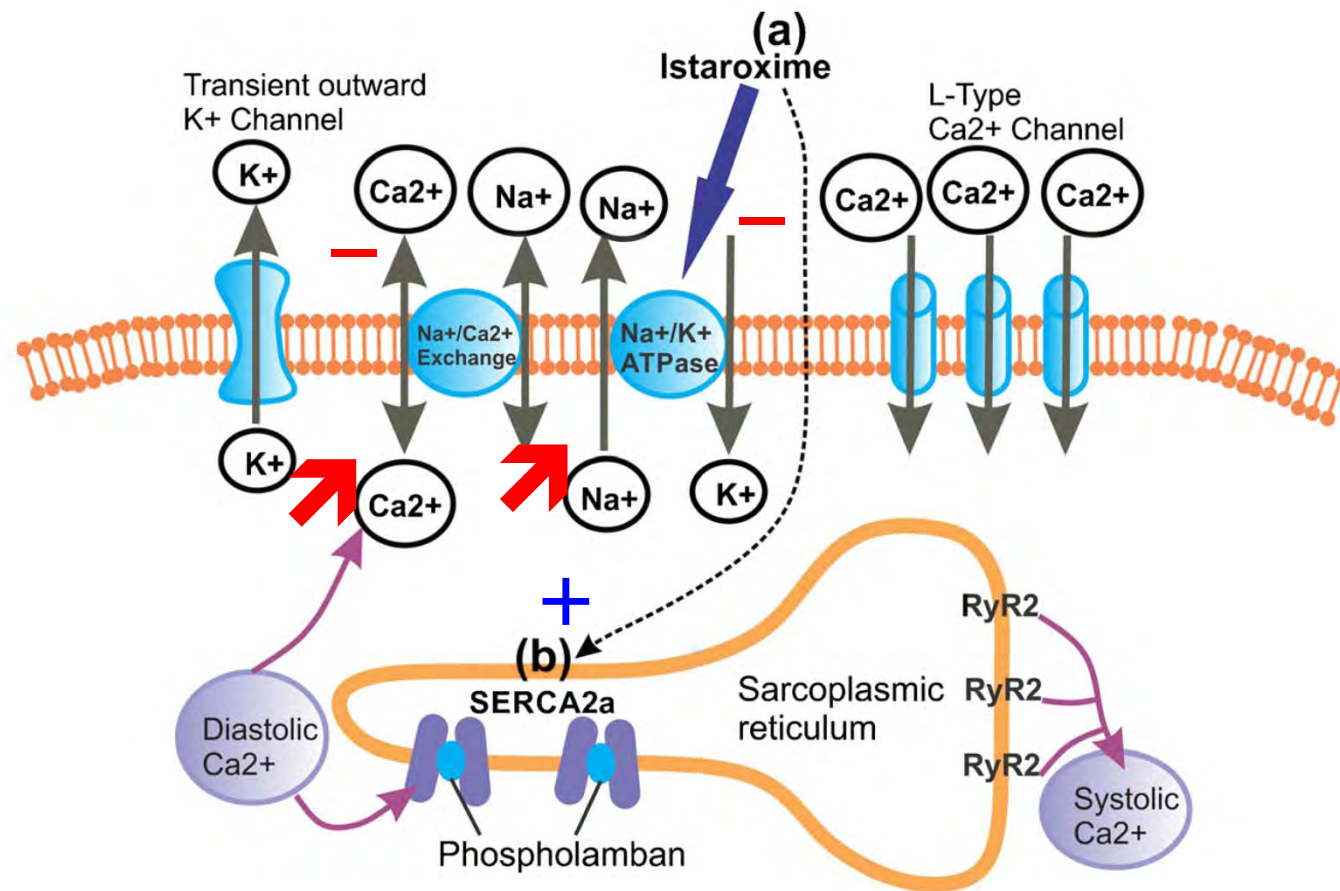
- Activation SERCA2a: **S**arco/**E**ndoplasmic **R**eticulum **Ca²** **A**TPase
 - Contraction/relaxation myoc influencée par flux calciques
 - IC → Activité pompe SERCA2a ⬇
 - Istaroxime:
 - Effet luso-inotrope

Ferrandi et al. Br J Pharmacol 2013

Khan et al. Heart Fail Rev 2009



Mécanismes d'action istaroxime





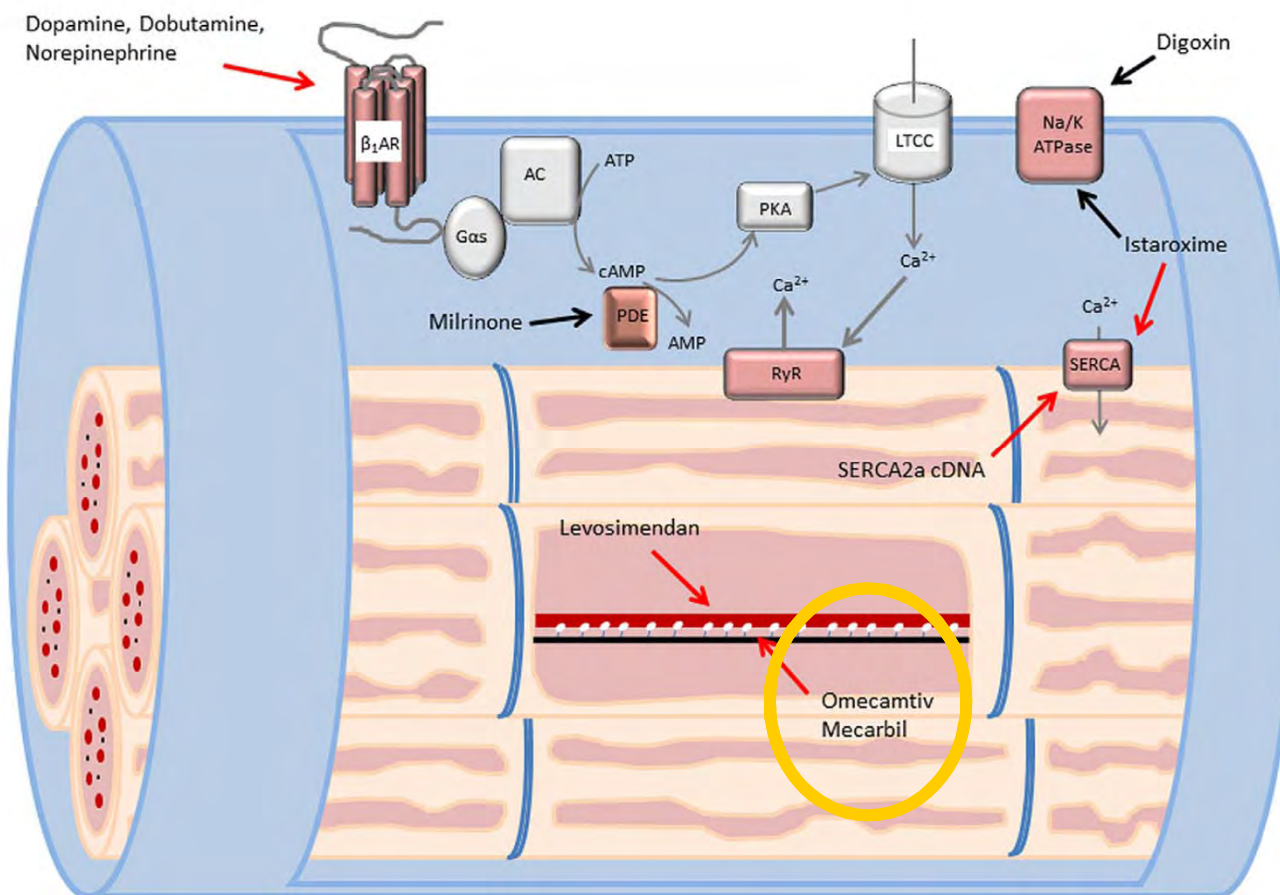
Istaroxime

Etudes cliniques

- HORIZON trial
 - 121 patients
 - Randomisation VS placebo, plusieurs dosages.
 - Critères de jugement: PTDVG, Pcap, IC
 - Evaluation à court terme H6.
 - Effet + modeste



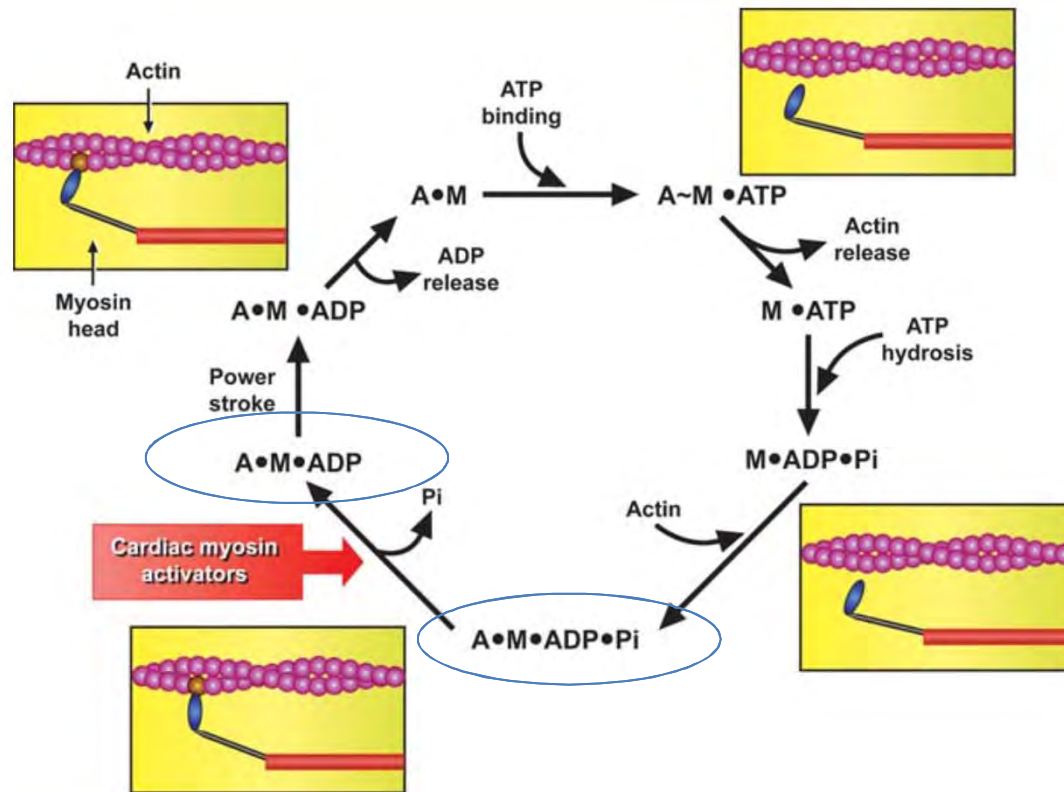
Inotropes: nouveaux modes d'action





Omecamtiv mecarbil

- Activation Cardiac myosin ATPase



➤ Durée et force de contraction



Omecamtiv mecarbil

- Activation Cardiac myosin ATPase
 - ↗ la libération des ions phosphate dans le sarcomère
 - ↗ force et durée de la contraction
 - Garg v et al. Cardiol Rev 2013
 - Malik FI et al J Mol Cell Cardiol 2011
 - ↘ Diastole avec risque de ↘ de la perfusion coronaire: ischémie myocardique dose dépendante
 - Teerlink JR et al. Lancet 2011
 - Etudes de phase 2:
 - ATOMIC HF / COSMIC HF ↗ systolic ejection time (SET)
 - Avansas et al. Rev Esp Cardiol Engl 2013
 - Clinical trials.gov Marsh2014
 - Bénéfice survie à démontrer



Conclusion

JACC Vol. 63, No. 20, 2014
May 27, 2014:2069–78

Francis *et al.* 2075
Inotropes

Table 1 Inotropic Drugs: Mechanisms and Outcomes			
Drug	Mechanism	Effect on Mortality	Key Trials (Ref. #)
Digoxin	Na-K pump inhibitor, raises SR calcium	Neutral, increased mortality if long-term therapy discontinued	DIG (15,20)
Dopamine	Dose-dependent D1, α 1-, and β 1-adrenergic receptor agonist	Increased	(48)
Norepinephrine	β 1- and α 1-adrenergic receptor agonist	Increased	(48)
Dobutamine	β 1- and β 2-adrenergic receptor agonist	Increased	FIRST (47)
Milrinone	PDE inhibitor, raises SR calcium	Increased	OPTIME-CHF (5)
Levosimendan	Myofilament calcium sensitizer, PDE-3 inhibitor	Neutral	REVIVE-II (61), SURVIVE (7)
Omecamtiv mecarbil	Potentiates the effects of myosin on actin to prolong systole	Unknown	ATOMIC AHF (underway), (66,69)
Istaroxime	Na-K pump inhibitor, PDE inhibitor	Unknown	HORIZON-HF (75)
SERCA2a gene therapy	Restoration of SERCA2a to improve calcium release and reuptake from the SR	Unknown	CUPID (70)