



critical care review

Cattiva medicina*

Dopamina a basse dosi in terapia intensiva

Cheryl L. Holmes, MD; Keith R. Walley, MD

La somministrazione di dopamina a basse dosi (cioè, $< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) è stata utilizzata per circa 30 anni come terapia nei pazienti oligurici sulla base del meccanismo d'azione della dopamina sui recettori renali. Di recente, in un ampio trial, multicentrico, randomizzato e controllato, è stato dimostrato che la dopamina a basso dosaggio somministrata in pazienti critici che sono a rischio di insufficienza renale non conferisce una protezione clinicamente significativa dalla disfunzione renale. In questa review, noi presentiamo la evidenza migliore e riassumiamo gli effetti dell'infusione di dopamina a basse dosi in pazienti critici. Abbiamo rivisto la storia e la fisiologia della somministrazione di dopamina a basse dosi e discusso le ragioni per le quali la dopamina non è clinicamente efficiente nei pazienti critici. In aggiunta alla diminuita efficienza renale, presentiamo l'evidenza che la somministrazione di dopamina a bassi dosi peggiora l'ossigenazione del circolo splancnico, influenza negativamente la funzione gastroenterica, danneggia il sistema endocrino ed immunologico, e sopprime il drive ventilatorio. Si può concludere che la somministrazione di dopamina a basse dosi non è giustificata nei pazienti critici.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 3:91-100)

Parole chiave: acuto; malato critico; dopamina; insufficienza renale; insufficienza multiorgano; circolazione renale; sindrome sepsigena; circolazione splancnica

Abbreviazione: DHEAS=deidroepiandrosterone solfato; RCT= trial randomizzato controllato

Si definisce come dopamina a basse dosi la dose che produce preferibilmente effetti dopaminergici e β -adrenergici, anziché α -adrenergici ($< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$),¹ e perciò causa vasodilatazione splancnica e renale in animali e umani sani. Sino alla sua applicazione clinica circa 40 anni fa in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia,² c'è stata una confusa diffusione di evidenze sperimentali a favore e contro l'utilizzo di dopamina a basse dosi nel trattamento di pazienti oligurici con patologie critiche. Le opinioni a favore citano a loro vantaggio l'incremento del flusso renale, splancnico e la natriuresi.³ I contro citano una diminuzione dei benefici e sempre l'evi-

denza di danno.⁴⁻⁷ Come riconciliare questo paradosso? Qual è l'attuale evidenza per l'utilizzo della dopamina a basse dosi in pazienti critici oligurici o a rischio? Noi riteniamo che c'è una chiara evidenza che la somministrazione di dopamina a basse dosi non è efficace nei pazienti critici e può indurre danno. In questa review, presenteremo evidenza di tipo I, una metanalisi, e si riesaminerà la storia dell'utilizzo della dopamina a basse dosi. Noi inoltre presentiamo le ragioni per cui la dopamina a basse dosi non è clinicamente efficace e può indurre effetti dannosi nei pazienti critici. Noi concludiamo che la dopamina a basse dosi non ha un ruolo nell'armamentario delle patologie critiche e che dovrebbe essere riservata ai pazienti che ventilano con alti volumi tidali e che necessitano di cospicua terapia infusioneale.

L'EVIDENZA MIGLIORE: NON È TERAPEUTICA LA SOMMINISTRAZIONE DI DOPAMINA A BASSE DOSI IN PAZIENTI OLIGURICI CON SINDROME SEPSIGENA

Nonostante l'utilizzo diffuso della somministrazione di dopamina a basse dosi in pazienti oligurici,⁸⁻¹⁰ ci sono solo due trial randomizzati e controllati (RCT) che esaminano l'efficacia della dopamina a basse dosi in pazienti critici oligurici.

*Dalla University of British Columbia, McDonald Research Laboratories, Vancouver, BC, Canada.

La ricerca è stata supportata dalla Heart and Stroke Foundation of British Columbia. Il Dr. Walley è un medico della British Columbia Lung/St. Paul's Hospital Foundation Scientist.

Manoscritto ricevuto il 22 aprile 2002; revisione accettata il 16 luglio 2002.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Keith R. Walley, MD, McDonald Research Laboratories, 1081 Burrard St, Vancouver, BC, Canada V6Z 1Y6; e-mail: kwalley@mrl.ubc.ca

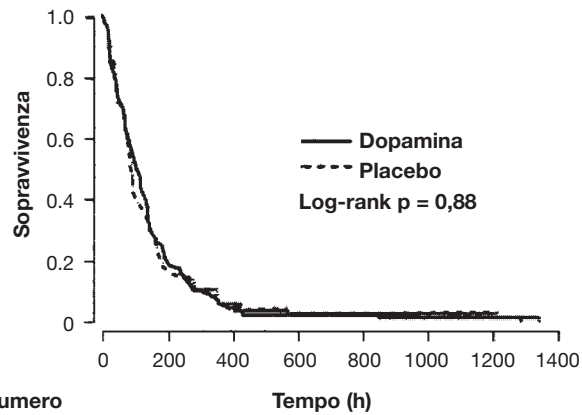
(CHEST 2003; 123:1266-1275)

mina nel trattamento dell'insufficienza renale acuta in pazienti critici,¹¹⁻¹² e solo uno aveva un campione ampio ed era multicentrico.¹²

Nel primo lavoro,¹¹ furono studiati gli effetti sulla funzione renale della furosemide e della furosemide con dopamina in 23 pazienti con insufficienza renale dovuta a *malaria falciparum* in cui i livelli di creatinina sierica oscillavano tra 230 a 947 $\mu\text{mol/L}$ (2,6 a 10,7 mg/dL). La furosemide endovenosa alla dose di 200 mg ogni 6 ore per un periodo di quattro giorni non alterava il corso clinico dell'insufficienza renale. La somministrazione endovenosa di furosemide (200 mg ogni 6 ore) con dopamina (1 $\mu\text{g/kg/min}$) per quattro giorni incrementava la concentrazione sierica di creatinina e arrestava la progressione di insufficienza renale quando il livello sierico di creatinina era < 400 $\mu\text{mol/L}$ (4,5 mg/dL) ma non era capace di arrestare la progressione dell'insufficienza renale quando i livelli sierici di creatinina oltrepassavano i 600 $\mu\text{mol/L}$ (6,8 mg/dL). I risultati di questo trial sono stati incoraggianti ma avevano bisogno di essere ripetuti su un campione più ampio e in soggetti senza sepsi malarica.

Olson e collaboratori¹³ condussero un RCT con dopamina a basse dosi versus la somministrazione di placebo in sedici pazienti con sepsi, non oligurici e in ventilazione meccanica, per valutare gli effetti della dopamina a basse dosi attraverso marcatori derivati dalla perfusione renale e gastrica. In questo studio, ben condotto, una infusione di dopamina per 2 ore (3 $\mu\text{g/kg/min}$) aumentava il volume di urina, ma non modificava in modo significativo la clearance della creatinina, il pH gastrico, la portata cardiaca o il gradiente gastrico-arterioso di PaCO_2 . La sensibilità dello studio era > 95% per rilevare una differenza di queste variabili identificate prospettivamente ad un livello di $p < 0,05$. Gli autori conclusero che nei pazienti gravemente compromessi l'uso di dopamina a basse dosi migliora la diuresi ma non gli altri marcatori di perfusione renale o intestinale.

Un RCT multicentrico rigorosamente controllato con l'utilizzo di dopamina a basso dosaggio in pazienti con un iniziale disfunzione renale fu pubblicato a dicembre del 2000¹² (Figura 1). In questo trial si randomizzarono 328 pazienti, che avevano i sintomi di una sindrome infiammatoria sistemica e una insufficienza renale acuta, con infusione di dopamina a 2 $\mu\text{g/kg/min}$ o con placebo. L'insufficienza renale era definita come segue: la produzione media di urina inferiore di 0,5 mL/kg/h per più di quattro ore; la concentrazione sierica di creatinina > 150 $\mu\text{mol/L}$ (1,7 mg/dL) in assenza di precedenti patologie renali; un innalzamento della concentrazione sierica di creatinina > 80 $\mu\text{mol/L}$ (0,9 mg/dL) in meno di 24 ore in assenza di un livello di creatin-chinasi > 5000 UI/L o di mioglobina nelle urine. I criteri per sospendere l'infusione erano la morte del paziente, la dialisi, un miglioramento della sindrome infiammatoria sistemica e della funzione renale o la dimissione dalla terapia intensiva. Dopo la randomizzazione, la dopamina fu infusa per una



Numero a rischio	Tempo (h)							
Dopamine	97	16	4	2	2	1	1	0
Placebo	87	16	5	2	2	2	2	0

FIGURA 1. Trial randomizzati e controllati sulla dopamina a basse dosi in pazienti con iniziale disfunzione renale. La curva di Kaplan-Meier del tempo di ricomparsa della normale funzione renale per i pazienti nei quali il trial farmacologico era interrotto per l'evidenziarsi di iniziale disfunzione renale. Ripresa da Bellomo et al.¹²

durata media di 4,7 giorni e un placebo fu infuso per una durata media di 5,2 giorni. L'obiettivo principale fu il picco del livello sierico di creatinina raggiunto durante l'esperimento e gli obiettivi secondari furono la durata dell'ossigenazione meccanica, la durata del ricovero ospedaliero, la durata delle aritmie cardiache, il tempo di sopravvivenza dopo la dimissione ospedaliera e il tempo di recupero renale. Lo studio fu ampliato per rilevare una diminuzione del 20% del livello sierico di creatinina, ma dopo due analisi *ad interim* fu ampliato a più di 300 pazienti per incrementarne il peso statistico. Questo trial non evidenziò alcuna differenza tra i gruppi di dopamina e quelli placebo nell'aumento della concentrazione dei livelli di creatinina nel siero durante il trattamento (gruppo dopamina $245 \pm 144 \mu\text{mol/L}$ [$2,8 \pm 1,6 \text{ mg/dL}$]; quello di controllo $249 \pm 147 \mu\text{mol/L}$ [$2,8 \pm 1,7 \text{ mg/dL}$]; $p = 0,93$), nell'incremento dal valore basale al più alto valore durante il trattamento (gruppo dopamina $62 \pm 107 \mu\text{mol/L}$ [$0,7 \pm 1,2 \text{ mg/dL}$], gruppo di controllo $66 \pm 108 \mu\text{mol/L}$ [$0,75 \pm 1,2 \text{ mg/dL}$]; $p = 0,82$), o nel numero di pazienti che presentavano una concentrazione sierica di creatinina superiore a 300 $\mu\text{mol/L}$ o 3,4 mg/dL (gruppo dopamina, 56 pazienti; gruppo controllo, 56 pazienti; $p = 0,92$) o il numero di pazienti che richiesero dialisi (gruppo dopamina, 35 pazienti; gruppo di controllo, 40 pazienti; $p = 0,55$). Anche la durata del ricovero in ICU (gruppo dopamina 13 ± 14 giorni; gruppo di controllo 14 ± 15 giorni; $p = 0,67$) e la durata del ricovero ospedaliero (gruppo dopamina 29 ± 27 giorni; gruppo di controllo 33 ± 39 giorni; $p = 0,29$) sono state simili. Ci sono stati 69 morti nel gruppo dopamina e 66 morti nel gruppo placebo. Gli autori conclusero: "la somministrazione di dopamina a basse dosi in infusione endovenosa

continua in pazienti gravemente compromessi, con rischio di insufficienza renale, non dà protezione clinicamente significativa della funzione renale". Restano le tre seguenti domande: Come questo RCT si paragona ai precedenti studi? Perché questa terapia è divenuta così diffusamente utilizzata? Perché la dopamina a basse dosi non funziona nei pazienti gravi?

Riesamineremo l'unica metanalisi sull'utilizzo di dopamina a basse dosi in pazienti con insufficienza renale acuta e effettueremo una revisione sistematica di dopamina a basse dosi nell'insufficienza renale acuta neonatale e pediatrica.

LA METANALISI: LA DOPAMINA A BASSE DOSI NON PREVIENE NÉ CURA LA DISFUNZIONE RENALE

Letteratura relativa agli adulti

Kellum e Decker⁶ condussero una importante metanalisi sull'utilizzo della dopamina in pazienti con insufficienza renale acuta, per valutare l'impatto della dopamina su prevenzione, sviluppo e decorso dell'insufficienza renale, sulla mortalità e sulle richieste di emodialisi in pazienti critici. Questi autori analizzarono 58 studi (2149 pazienti) pubblicati per più di trentatré anni. Soltanto 24 studi (1019 pazienti) riportarono dei risultati e soltanto 17 studi (854 pazienti) erano trial multicentrici controllati. La dopamina non previene la mortalità, l'inizio di insufficienza renale acuta né la necessità di emodialisi (Figura 2). C'è stata una sufficiente forza statistica per escludere qualsiasi efficace effetto della dopamina sul rischio di insufficienza renale acuta o di necessità di dialisi. Gli autori conclusero: "non c'è alcuna evidenza per sostenere l'utilizzo di dopamina a basse dosi per prevenire o trattare l'insufficienza renale acuta, e, perciò, la dopamina dovrebbe essere eliminata dall'uso clinico di routine per questa indicazione".

In questa metanalisi⁶ tutti gli studi mancavano di un numero di pazienti sufficienti per escludere l'errore tipo II (falso negativo) e nessuno degli studi soddisfaceva i requisiti di uno studio di livello I (cioè, trial randomizzato, ampio, con risultati chiari e netti; e basso rischio di errore falso positivo [α] o errore falso negativo [β]). Per esempio, ci sono stati 11 studi che esaminavano l'utilizzo di dopamina in pazienti con oliguria acuta o insufficienza renale acuta, ma soltanto quattro sono stati studi di livello II (trial randomizzati di piccola ampiezza con risultati incerti o a rischio di moderato o alto errore falso positivo e/o errore falso negativo), e i rimanenti erano singoli casi clinici. Dei tre studi che coinvolgevano pazienti setticemici, due erano studi di livello II e uno era una segnalazione di un caso clinico.

In questa metanalisi, Marik ed Iglesias¹⁴ riportarono uno studio più vasto sull'utilizzo della dopamina a basse dosi in un sottogruppo di pazienti nello

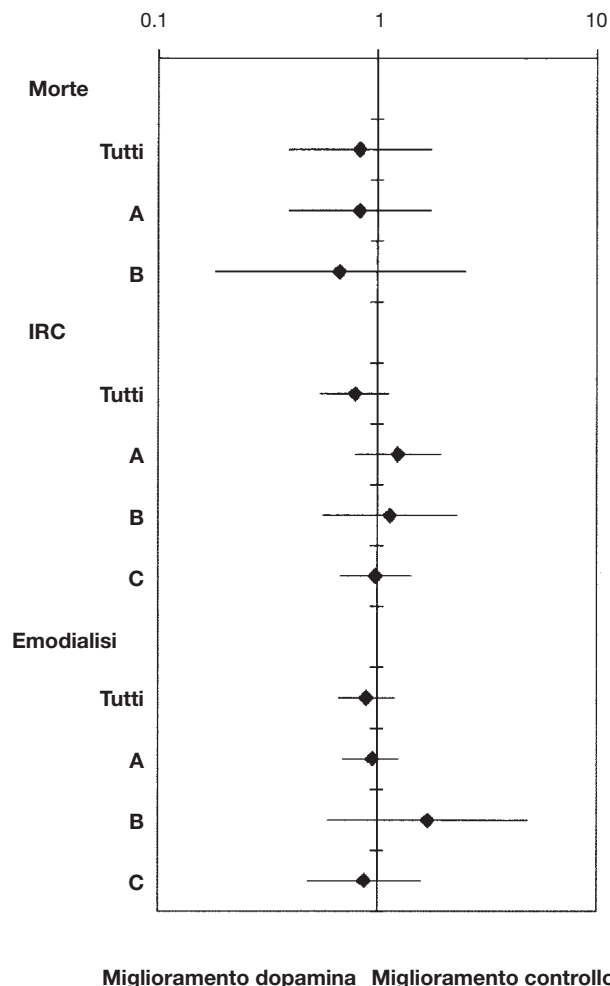


FIGURA 2. Una metanalisi sull'utilizzo della dopamina nell'insufficienza renale acuta. Il grafico di Forrest mostra il rischio relativo (losanga) e il 95% degli intervalli di confidenza per tutti gli studi e per i sottogruppi A,B,C. Sottogruppo A: 14 studi e arruolati 661 pazienti, ma esclusi dallo studio quei pazienti a cui era stato somministrato radiocontrasto. Sottogruppo B: quattro studi analizzati e arruolati 271 pazienti e limitato a pazienti con patologia cardiaca. Sottogruppo C: esclusi gli estremi statistici in termini sia di eventi fatali nel gruppo di controllo sia di importanza di effetti per ciascuno dei risultati, come determinato dall'analisi della varianza. ARF = insufficienza renale acuta. Ripresa da Kellum e Decker.⁶

studio NORASEPT II che avevano una insufficienza renale acuta associata a shock settico. Di 395 pazienti che all'inizio dello studio presentavano oliguria il 44% ricevette una dose bassa di dopamina, il 32% ricevette un'alta dose di dopamina e il 24% non ricevette dopamina. Sebbene la dopamina fosse somministrata a discrezione del medico curante, l'unica differenza significativa tra i tre gruppi era l'utilizzo di agenti vasopressori, che poi era lo scopo dello studio. La norepinefrina era il vasopressore più comunemente usato invece dalla dopamina. I principali dati emersi furono: nessuna differenza significativa nell'incidenza dell'insufficienza renale acuta, nella necessità di dialisi o nella sopravvivenza

Tabella 1—Insufficienza renale acuta, necessità di dialisi e sopravvivenza a 28 giorni al dosaggio di dopamina in 395 pazienti oligurici con shock settico*

Variabili	Dopamina a basse dosi (n=174)	Dopamina ad alte dosi (n=127)	No dopamina (n=94)
Insufficienza renale acuta	51 (29)	39 (31)	27 (29)
Dialisi	23 (13)	18 (14)	12 (13)
Sopravvivenza a 28 giorni	112 (64)	74 (58)	62 (66)

*Valori espressi come N° (%). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi ($p > 0.05$). Ripresa da Marik e Iglesias.¹⁴

di 28 giorni fra i tre gruppi di pazienti (Tabella 1). Questi autori conclusero: “in questi pazienti la dopamina non ha alcun ruolo nel prevenire l’insufficienza renale acuta, e l’uso di routine a basse dosi per prevenire o attenuare l’insufficienza renale acuta non può essere raccomandata”.

Letteratura pediatrica

Prins e collaboratori¹⁰ esaminarono tutte le diciannove terapie intensive neonatali e pediatriche nei Paesi Bassi nel 1999 e scoprirono che tutte tranne una, usavano più o meno regolarmente dopamina a basse dosi. In due terapie intensive la dopamina a basse dosi era invece usata regolarmente. Gli autori allora intrapresero un sistematico riesame dell’uso di dopamina a basse dosi in pediatria e identificarono undici studi che incontravano i loro criteri di inclusione. Soltanto uno studio era un RCT e il metodo esatto di distribuzione del trattamento non era ben specificato. In questo particolare RCT¹⁵ gli effetti della dopamina a basse dosi sul volume di urina furono negativi. Tutti gli altri studi che sono stati identificati nella loro ricerca estensiva erano non randomizzati e inconcludenti. Poiché gli studi differivano notevolmente nella selezione dei pazienti, nell’obiettivo, nella classificazione dell’obiettivo finale, nei regimi di trattamento e soprattutto nella validità, non era realizzabile una metanalisi significativa. Gli autori conclusero che “l’evidenza clinica per sostenere l’uso di dopamina a basse dosi nei neonati e nei bambini critici è fondamentalmente insufficiente”.

STORIA DELLA DOPAMINA A BASSE DOSI

La dopamina fu descritta nel 1910 da Barger e Dale.¹⁶ Le proprietà uniche vasodilatatrici della dopamina furono suggerite per primo da Gurd¹⁷ nel 1937 (l’infusione di dopamina nei maiali e nei conigli causò una diminuzione di BP) ed erano in contrasto con i noti effetti pressori della norepinefrina e dell’epinefrina.

Gli anni ‘60 furono testimoni di un grande inte-

resse rispetto agli effetti fisiologici della dopamina, particolarmente nei pazienti con insufficienza cardiaca. Uno dei primi report sugli effetti renali della dopamina fu la descrizione di un marcato aumento dell’escrezione del sodio trattando con dopamina quattro pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia all’ultimo stadio.² La dopamina sembrava incrementare la portata cardiaca (e accelerare l’angina) in ciascuno di questi pazienti alle dosi che variavano da 100 a 1000 µg/min., ma fu notato che avvenivano aumenti considerevoli nell’escrezione del sodio a dosi più basse con cambiamenti cardiovascolari minimi. Questi ricercatori continuarono negli esperimenti per dimostrare che la dopamina aumentava il flusso plasmatico-renale efficace, la filtrazione glomerulare e l’escrezione di sodio nei soggetti normali.¹⁸ La dose che fu usata in ciascun paziente fu la maggiore che poteva essere infusa, senza che aumentasse la pressione arteriosa media, e in questo gruppo di pazienti oscillava da 2,6 a 7,1 µg/Kg/min. Il rendimento cardiaco aumentò in tutti i pazienti, ma la frazione renale della portata cardiaca non cambiava in modo significativo. Gli autori conclusero che gli effetti renali della dopamina sono diversi da quelli riportati dalle altre amine simpaticomimetiche.

Gli stessi ricercatori¹⁹ continuarono lo studio per determinare il meccanismo degli effetti renali della dopamina. Effettuarono un insieme di esperimenti infondendo in cani anestetizzati dopamina e norepinefrina nei vasi renali e femorali. La dopamina infusa endovena ad una dose media di 7,5 µg/Kg/min aumentava il flusso sanguigno renale e diminuiva la resistenza renale vascolare di circa il 30%. Gli animali denervati risposero alla dopamina allo stesso modo. La norepinefrina diminuiva il flusso sanguigno renale e aumentava la resistenza vascolare renale. La dopamina intra-arteriosa a 1,2 µg/Kg/min causava un aumento del flusso sanguigno renale troppo rapido per essere attribuito ad effetti sistemici. Dosi maggiori causarono la vasocostrizione renale in maniera altamente variabile perfino durante condizioni come queste controllate sperimentalmente, formulando l’ipotesi della variabilità individuale nella risposta vasocostrittiva. La vasodilatazione indotta dalla dopamina non era antagonizzata da agenti bloccanti β-adrenergici, perciò essi ipotizzarono che la dopamina doveva aver agito su un recettore del rene non conosciuto. Scoperte simili che riguardavano l’effetto della dopamina nel letto vascolare mesenterico sono state riportate da un altro gruppo di ricercatori.²⁰ La dopamina infusa nel letto vascolare femorale produceva soltanto vasocostrizione,¹⁹ effetto che poteva essere totalmente bloccato da agenti bloccanti α-adrenergici. Conclusero che la dopamina “può favorire una ridistribuzione della portata cardiaca in favore degli organi viscerali” e che “sarebbe stato interessante anche evidenziare l’effetto della dopamina nelle condizioni in cui le resistenze vascolari renali e mesenteriche sarebbero patologicamente alte da provocare sperimen-

talmente uno shock". Queste scoperte inaugurarono un'era di ricerca sull'utilizzo della dopamina in vari stati patologici come insufficienza renale acuta, shock settico, insufficienza cardiaca congestizia, chirurgia cardiaca, chirurgia vascolare, trapianto del fegato, ostetricia e ginecologia, pediatria e nefropatie secondarie a somministrazione di contrasto radiologico.³

FISIOLOGIA DELLA DOPAMINA A BASSE DOSI

Nel 1984, D'Orio e collaboratori¹ stilano una serie di curve di risposta alla dose basate sugli effetti emodinamici e renali in pazienti trattati con varie dosi di dopamina (Figura 3). Sulla base di queste osservazioni "la dose soppressore" di dopamina, che fu definita come la dose a cui la combinazione di stimolazione dopaminergica e β -adrenergica predominava su una stimolazione α -adrenergica, corrisponde ad un tasso di somministrazione inferiore a 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Il termine "dose bassa" o "dose renale" di dopamina quindi è usato quando l'effetto desiderato dall'infusione di dopamina stimola il recettore della dopamina (e possibilmente i β -recettori) senza nessun cambiamento della BP.

Negli animali e nei soggetti sani una bassa dose di dopamina aumenta il flusso sanguigno renale, la escrezione di sodio e la filtrazione glomerulare, inoltre, limitano l'utilizzazione di ATP e la richiesta di ossigeno nei tubuli del nefrone a rischio di danno ischemico.²¹ Questi effetti fisiologici che sono mediati primariamente dai recettori D1, D2 e D4, (Tabella 2) hanno reso la dopamina a basse dosi una interessante candidata per la prevenzione ed il trattamento dell'insufficienza renale acuta.

Nel 1996, Denton e collaboratori⁷ riassunsero l'evidenza animale per la dopamina a basse dosi nell'insufficienza renale acuta sperimentale e conclusero che: "i benefici a breve termine della dose renale di dopamina sul flusso sanguigno renale, sulla filtrazione glomerulare e sulla escrezione di sodio osservati sotto queste condizioni sperimentali, con-

trollate, suggeriscono che la dose renale di dopamina può essere utile nel trattamento di insufficienza renale acuta". Essi poi riassunsero gli studi verificando l'efficacia della dose renale di dopamina per prevenire l'insufficienza renale acuta nei pazienti ad alto rischio. Essi conclusero che i risultati di questi studi non sostenevano il suo uso, ma citarono una mancanza di potere statistico per scoprire una differenza significativa. Essi continuarono a valutare gli studi sui pazienti della dose renale di dopamina in soggetti con insufficienza renale acuta sia con, sia senza terapia diuretica. Nuovamente, la maggior parte degli studi erano numericamente esigui e consistevano o di una serie di casi non controllati o di una serie di misurazioni non controllate di creatinina sierica, di filtrazione glomerulare, di volume delle urine e di escrezione di sodio dalle urine. Essi sottolinearono che persino quando la dopamina sembrava indicare un significativo miglioramento il flusso sanguigno renale, nella filtrazione glomerulare o nella escrezione di sodio, questi benefici di solito non erano provati. Essi citarono anche una mancanza di informazioni sull'influenza della dopamina sul corso della insufficienza renale acuta, richieste di dialisi, sopravvivenza a lungo termine o prognosi del paziente. Essi conclusero che sebbene ci sia un'evidenza forzata che la dopamina a basse dosi aumenti il flusso sanguigno renale, la filtrazione glomerulare e la natriuresi nei soggetti sani e negli animali sperimentali, tale rilievo nei casi umani di insufficienza renale erano insufficienti. Chiaramente, era richiesto un RCT con un numero sufficiente di pazienti utilizzando risultati clinici significativi. Tale esperimento fu completato nel 1999 e i dati furono completamente negativi. Come possiamo spigare ciò? Ora presentiamo le ragioni per cui gli effetti renali in seguito alla somministrazione di basse dosi di dopamina non producono beneficio clinico nei soggetti severamente compromessi e l'evidenza di danno in altri organi.

LE PRINCIPALI NOVE RAGIONI PER CUI LA DOPAMINA A BASSE DOSI NON È EFFICACE NEL MALATO GRAVE

La dose renale di dopamina in pazienti critici non è predittibile

La stimolazione selettiva dei recettori renali per la dopamina si suppone avvenga alla dose di $< 5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$,¹ e questa è definita come dose renale di dopamina. Comunque, è stato dimostrato nei neonati e nei bambini severamente compromessi che una grande variazione individuale esiste nella clearance della dopamina e che livelli plasmatici di dopamina non possono essere predetti accuratamente dal dosaggio di infusione.²² Anche Juste e collaboratori²³ hanno dimostrato che c'è una scarsa correlazione fra il livello plasmatico di dopamina e il tasso di infusione in 48 ammalati critici adulti emo-

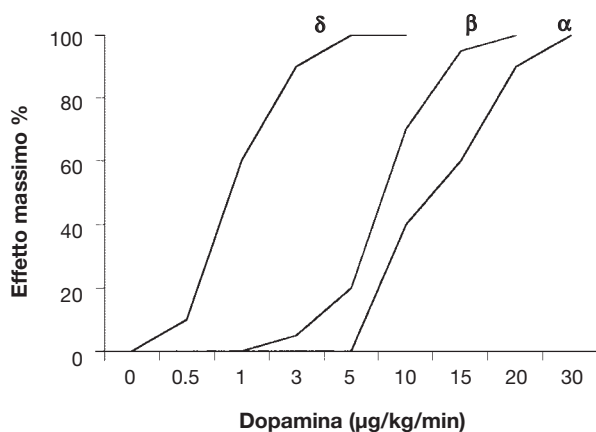


FIGURA 3. Effetti negli uomini correlati con la dose di dopamina. δ = recettori dopaminergici; β = recettori β ; α = recettori α . Ripresa da D'Orio et al.¹

Tabella 2—Effetti della dopamina nella fisiologia umana*

Struttura	Effetti	Recettori
Rene in toto	Incremento flusso sanguigno; incremento filtrazione glomerulare; natriuresi; diuresi	D1 e α_1 adrenorecettori
Emodinamica glomerulare	Vasodilatazione arteriosa afferente; effetto vario sulle diverse arteriose; inibizione del rilascio di renina	D1
Apparato iuxtaglomerulare Tubulo prossimale	Inibizione del Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi; inibizione della pompa Na ⁺ -H ⁺ ; inibizione del cotrasporto Na ⁺ -PO ₄ ; antagonismo della angiotensina II	D1 e D2
Parte spessa dell'ansa di Henle	Inibizione del Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi	D1 e D2
Dotto collettore	Inibizione del Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi, antagonismo azione dell'ADH, produzione PGE ₂	D4 D4
Terminazioni nervose presinaptiche	Vasodilatazione renale attraverso il rilascio di noradrenalina	D2
Vasi sistemici	Incremento BP, decremento BP	α -adrenorecettori
Cuore	Riduzione frequenza cardiaca; incremento frequenza cardiaca; incremento contrattilità	D2 β_1 -adrenorecettori β_1 -adrenorecettori
Ipotalamo	Facilitazione rilascio di vasopressina	D2

*ADH: ormone antidiuretico, PGE₂ = prostaglandine E₂; ATPasi = adenosin trifosfasi. Modificata da Power et al.⁵

dinamicamente stabili. Questa correlazione successivamente è peggiorata quando sono stati considerati soltanto quei pazienti che ricevevano una dose renale di 2 a 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Gli autori conclusero che “il concetto di un’infusione selettiva reno-vascolare (Tabella 2) di dopamina a basse dosi, è nullo in pazienti severamente compromessi”.

L'aumentata attività della renina plasmatica agisce antagonizzando gli effetti della dopamina nel malato grave

Marik²⁴ propose che la risposta renale alla dopamina a basse dosi potrebbe dipendere dall'equilibrio fra effetti vasodilatatore natriuretico della dopamina e gli effetti anti-natriuretici vasocostrittori del sistema renina angiotensina. A nove pazienti oligurici criticamente ammalati che avevano ricevuto una terapia vasospasiva, fu somministrata dopamina a basse dosi (2 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$). Cinque pazienti ebbero l'aumento della produzione renale di 58 ml/h (*responders*), e 4 pazienti non ebbero un aumento del volume di urina (*non responders*). L'attività media della renina plasmatica fu 5,7 ng/Kg/h nei responders paragonato a 26,8 ng/Kg/h nei non responders ($p < 0,05$). Una significativa correlazione inversa esisteva fra l'attività della renina plasmatica e l'incremento della produzione urinaria. Marik concluse che la risposta alla “dopamina renale” nei pazienti severamente compromessi era negata ai pazienti con alta attività della renina plasmatica.

Esiste isteresi nell'effetto della dopamina sul flusso sanguigno renale nella sepsi grave

Diversi studi hanno valutato gli effetti renali della infusione di dopamina per brevi periodi (cioè, da 1 a 4 ore). La infusione prolungata di dopamina a basse dosi induce un miglioramento transitorio della fun-

zione renale, sebbene si raggiunga tolleranza dopo 2-48 ore. In modello canino di insufficienza cardiaca²⁵ è stato dimostrato che l'iniziale vasodilatazione renale diminuisce dopo 2 ore di infusione di dopamina. Simili dati sono stati riportati in adulti ipertesi²⁶ e pazienti critici.²⁷ Leherm e collaboratori²⁷ scoprirono che gli effetti renali della dopamina a basse dosi di nei pazienti con sepsi diminuivano dopo 24 ore di infusione. Essi proposero che “questi dati suggerivano una desensibilizzazione dei recettori renali dopaminergici”. Ichai e collaboratori²⁸, similmente scoprirono che in pazienti severamente compromessi gli effetti renali (cioè diuresi, aumento della clearance della creatinina ed escrezione di sodio) della dopamina a basse dosi raggiungeva un massimo in 8 ore e scompariva dopo 48 ore. Fu nuovamente ipotizzata l'inibizione dei recettori dopaminergici.

In un elegante studio, Day e collaboratori,²⁹ misurarono gli effetti della dopamina a basse dosi (cioè da 2,5 a 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) sul flusso sanguigno renale misurato con un catetere collocato nella vena renale in 19 pazienti con *malaria falciparum* e sepsi grave. Sebbene il flusso sanguigno renale in toto e il flusso sanguigno renale come una frazione di portata cardiaca aumentava ad una concentrazione di infusione di dopamina di 2,5 e 5,0 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, a 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ diminuiva ad un livello che non era significativamente diverso dal valore basale e non aumentava nuovamente quando la dose era ridotta a dose renale. Gli autori supposero che questa isteresi nella curva di risposta alla dose era dovuta alla tolleranza della dopamina, o che l'agonista α -adrenergico della dopamina in qualche modo rendeva il rene refrattario in termini di risposta emodinamica ad ulteriori dosi di dopamina “unicamente dopaminergici”. Essi conclusero che qualsiasi siano le ragioni patologiche alla base dell'isteresi “non c'è alcuna evidenza di effetto benefico prolungato della dopamina in termini sia di emodinamica renale che di trasporto di ossigeno renale in pazienti gravemente compromessi”.

La disoxia midollare è un problema “di domanda” non un problema di flusso sanguigno renale

La midollare renale ha un limitato apporto di sangue³⁰ e le richieste di alta energia sono dovute all'attività di trasporto tubulare. L'estrazione di ossigeno midollare raggiunge il 90%³¹ e per tale motivo si afferma che la midollare renale è sempre sull'orlo di una disoxia dovuta all'alta richiesta e al basso apporto di ossigeno.⁶ Questo può spiegare perché gli agenti vasodilatatori, come il contrasto radiologico, possono causare un danno renale. L'alto peso ionico provoca nella midollare renale una domanda di ossigeno che supera l'apporto. È stato ipotizzato che la dopamina³³ possa veramente incrementare la domanda di ossigeno midollare, attraverso l'inibizione di riassorbimento prossimale di soluti eliminando un più alto quantitativo di soluti dalle cellule distali tubulari, aumentando il rischio di ischemia. A sostegno di questa ipotesi è stato provato che la dopamina³³ aumenta il flusso sanguigno midollare, ma non modifica la disoxia midollare renale negli animali ipovolemici. Negli uomini è stato dimostrato che la dopamina peggiora il danno tubulare dovuto agli agenti del radiocontrasto.³⁴ Perciò, gli agenti (come la dopamina a basse dosi) che aumentano il flusso sanguigno renale non possono essere “renoprotettivi” se peggiorano la domanda di ossigeno midollare e inclinano il precario equilibrio a favore della disoxia.

La diuresi può essere dannosa nel paziente critico oligurico

Chiaramente, l'effetto predominante delle bassi dosi di dopamina nei pazienti criticamente ammalati sembra essere la diuresi.^{13,28,35-37} Comunque, la diuresi in se stessa non ha alcun apparente beneficio negli importanti trial clinici.^{12,18} Poiché il ripristino di fluidi è la pietra angolare della terapia nei pazienti con sepsi, non dovrebbe sorprendere che la diuresi, nei pazienti settici oligurici, non risulta di alcun beneficio clinico e in verità potrebbe causare danno. È interessante notare che in uno studio di pazienti oligurici criticamente ammalati,²⁴ 200 furono studiati e soltanto 9 presero parte allo studio. Molti pazienti oligurici non furono ammessi per un miglioramento della loro produzione urinaria dopo carichi di fluidi. Ecco perché la diuresi inappropriata di dopamina a basse dosi di può dare una impressione clinica falsa di un adeguato volume intravascolare e potrebbe peggiorare sensibilmente una grave insufficienza renale.

La dopamina a basse dosi danneggia la circolazione splancnica nel malato critico

Molti studi sia sugli animali che sugli uomini hanno dimostrato che la dopamina aumenta il flusso sanguigno splancnico eppure, paradossalmente, peggiora l'ischemia mucosale splancnica. L'ischemia muco-

sale gastroenterica porta alla traslocazione di endotossine e microrganismi nella circolazione portale, e l'ischemia epatica porta a fatica ad una aumentata produzione e ad una diminuita chiarificazione delle citochine proinfiammatorie. Questa sequenza di eventi conduce alle manifestazioni cliniche di sepsi e all'inevitabile sviluppo di insufficienza multiorgano.^{38,39} Perciò è stato proposto che “l'intestino è il motore dell'insufficienza multiorgano”⁴⁰ e la terapia della sepsi è focalizzata su una adeguata ripresa della circolazione splancnica. In questa sezione riesamineremo l'evidenza che la dopamina danneggia la circolazione splancnica.⁴¹

Se la dopamina è un vasodilatatore splancnico come può essere deleterio per la circolazione splancnica? Ebbe²⁰ per primo descrisse nel 1964 le proprietà vasodilatatrici della dopamina sulla circolazione splancnica, una scoperta che fu confermata da molti altri ricercatori.⁴²⁻⁴⁴ Giraud e MacCannell⁴⁵ continuarono a dimostrare che la somministrazione di dopamina si traduceva in un netto aumento del flusso sanguigno splancnico ma che avveniva anche la redistribuzione lontano dalla mucosa intestinale, concludendosi in una diminuita estrazione di ossigeno dal territorio splancnico. In aggiunta, l'endotossinemia può peggiorare il bilancio tra il trasporto di ossigeno splancnico e domanda di ossigeno, e la aumentata domanda di ossigeno nella regione splancnica può essere il principale fattore del rischio per ipossia dei tessuti splancnici in pazienti con shock settico.⁴⁴

La dopamina a basse dosi in effetti affretta l'inizio dell'ischemia intestinale come dimostrato da Segal e collaboratori⁴⁶ che paragonarono l'assorbimento e il rilascio total-body e intestinale di ossigeno e ci riuscirono usando una flebotomia progressiva in maiali anestetizzati. Negli animali trattati con dopamina a una dose di 2 µg/kg/min, l'inizio della ischemia intestinale avviene prima dell'ischemia del corpo intero, e questo fu associato con una diminuita capacità dell'intestino ad estrarre ossigeno. Gli autori proposero che “la bassa dose di dopamina, usata frequentemente per trattare l'oliguria in pazienti collassati, sta causando di gran lunga importanti effetti nocivi sul trasporto e utilizzo di ossigeno nell'intestino che potrebbe condurre allo sviluppo di ischemia intestinale occulta e insufficienza multiorgano”.

L'effetto deleterio della dopamina ad alte dosi sulla circolazione splancnica fu dimostrata in pazienti con sepsi iperdinamica da Marik e Mohedin⁴⁷ che utilizzarono un tonometro gastrico come sostituto di perfusione della mucosa splancnica. Venti pazienti furono randomizzati per ricevere infusioni di norepinefrina (concentrazione di infusione media 0,18 µg/kg/min) o dopamina (concentrazione di infusione media, 26 µg/kg/min), e furono registrate misurazioni emodinamiche e del pH mucosale gastrico. Sia la norepinefrina che la dopamina, aumentarono il trasporto e l'assorbimento di ossigeno, ma il pH ga-

strico aumentò significativamente nei pazienti che erano stati trattati con norepinefrina e diminuì significativamente nei pazienti che erano stati trattati con dopamina. Essi conclusero che “la dopamina può aumentare la necessità di ossigeno della mucosa intestinale e nello stesso tempo ridistribuire il flusso sanguigno all’interno dell’intestino causando un ridotto flusso sanguigno mucosale”.

L’effetto nocivo della dopamina a basse dosi (cioè 5 µg/kg/min) sulla perfusione mucosale gastrica in pazienti con sepsi fu confermato da Nevière e collaboratori⁴⁸ nel 1996. L’infusione di dopamina fu associata ad una significativa diminuzione del flusso sanguigno mucosale gastrico ($-28 \pm 8\%$ del valore basale; $p < 0,05$), contro un significativo aumento nel trasporto di ossigeno in tutto il corpo. Di contro, essi scoprirono che la dobutamina (5 µg/kg/min) aumentava il flusso di sangue della mucosa gastrica ($32 \pm 14\%$ del valore basale; $p < 0,05$), suggerendo che nonostante un aumento nel trasporto sistemico di ossigeno, la dobutamina e la dopamina possono avere effetti diversi sulla perfusione della mucosa gastrica in pazienti settici.

Infine, la dopamina a basse dosi (4 µg/kg/min) ha mostrato effetti avversi nella motilità gastroduodenale in pazienti critici in ventilazione meccanica sia durante il digiuno che la nutrizione nasogastrica.⁴⁹ Concludiamo che la dopamina a basse dosi ha un effetto nocivo sul sistema splancnico in malati critici e con stato settico, e che questo effetto negativo non è necessariamente condiviso da altri agenti vasoattivi come la norepinefrina e la dobutamina.

La dopamina a bassi dosaggi nel paziente critico danneggia il sistema endocrino

Lo stato critico di malattia è un disadattamento endocrino e metabolico caratterizzato da deperimento muscolare e insufficienza multiorgano. Basse dosi terapeutiche di dopamina in infusione (da 2 a 5 µg/kg/min) risultano in livelli plasmatici ormonali da 40 a 100 volte maggiori di quelli generati dalla secrezione endogena⁵⁰ e mostrano di indurre parziale ipopituitarismo in neonati,⁵¹ bambini,⁵² e adulti critici.⁵³⁻⁵⁶ Van de Berghe e collaboratori⁵⁴ studiarono l’effetto della dopamina a bassi dosaggi sul sistema endocrino in 12 pazienti politraumatizzati e in condizioni critiche. Gli autori misurarono (su siero) concentrazioni notevolmente basse dell’ormone stimolante la tiroide in pazienti critici che avevano ricevuto brevi o prolungate infusioni di dopamina, e un forte incremento si verificò immediatamente dopo la sospensione della dopamina. Allo stesso modo, l’infusione prolungata di dopamina (3 giorni) fu associata a livelli più bassi di tiroxina e triiodotironina, che incrementarono a valori quasi normali entro 24 ore dopo la sospensione della dopamina. I risultati suggeriscono che l’infusione di dopamina a bassi dosaggi possa indurre o aggravare la sindrome

eutiroidica nell’ammalato critico, sopprimendo la secrezione dell’ormone stimolante la tiroide e diminuendo le concentrazioni di tiroxina e di triiodotironina.

Gli stessi ricercatori analizzarono l’effetto dell’infusione di dopamina a basse dosi sulla secrezione dell’ormone della crescita in un gruppo di malati critici adulti.⁵⁶ Essi scoprirono che la secrezione pulsatile dell’ormone della crescita è bassa in pazienti con malattie critiche e che l’infusione di dopamina attenua ulteriormente la secrezione dell’ormone della crescita da modulazione dell’ampiezza. Essi postularono che questa soppressione iatrogena dell’ormone della crescita potrebbe aggravare ulteriormente lo stato catabolico osservato nei pazienti critici.

La dopamina a basse dosi mostrava sopprimere la concentrazione sierica di deidroepiandrosterone sodico (DHEAS) e i livelli di prolattina circolante in 20 pazienti adulti politraumatizzati e critici.⁵³ Nelle 24 h successive la sospensione della dopamina si evidenziò un aumento medio del 25% della concentrazione sierica di DHEAS, con incremento deciso anche dei livelli di prolattina. I livelli di cortisolo non furono intaccati, suggerendo nei pazienti critici una regolazione differente del DHEAS e del metabolismo del cortisolo. Gli autori ipotizzarono che la soppressione di DHEAS indotta dalla dopamina potrebbe essere mediata dalla ipoprolattinemia o dall’ipotiroidismo. Altri autori⁵⁷ hanno confermato che la infusione di dopamina era associata con una riduzione di 10 volte dei livelli di prolattina sierica. Il DHEAS sierico e i livelli di prolattina possono intaccare il sistema immune (vedi sotto), che ulteriormente prende sostegno dall’ipotesi che la somministrazione di dopamina a basse dosi provochi l’ipopituitarismo nei malati critici.

Infine, l’effetto della dopamina a basse dosi sulla secrezione dell’ormone luteinizzante fu studiato in 15 pazienti critici di sesso maschile.⁵³ Bassa secrezione di ormone luteinizzante e basse concentrazioni di testosterone sierico furono evidenziate in questi uomini. L’infusione di dopamina a basso dosaggio (cioè, 5 µg/kg/min) abbassa ulteriormente la secrezione dell’ormone luteinizzante. La sospensione della terapia con dopamina fu associata con un significativo aumento dei livelli di ormone luteinizzante a 3 h e da un insufficiente effetto di rimbalzo del testosterone. Gli autori conclusero che è ulteriormente evidente che la dopamina a basso dosaggio contribuisce alla disfunzione endocrino metabolica dei pazienti critici.

La dopamina danneggia il sistema immune nel malato critico

La disfunzione immune delle malattie critiche è caratterizzata da anergia, da una insufficienza della risposta dell’ipersensibilità ritardata, da una chemiotassi neutrofila primaria e da una disfunzione del

linfocita T.⁵⁸ La presenza di recettori della dopamina è stata dimostrata sui timociti,⁵⁹ e la dopamina interagisce con i linfociti.⁶⁰ Gli agonisti della dopamina sopprimono la funzione linfocitaria T,⁶¹ e la dopamina produce cellule T difettate⁶² in modelli animali *in vivo*. *In vitro*, la dopamina inibisce la trasformazione dei linfociti da mitogeni.⁶³ Devins e collaboratori⁵⁷ dimostrarono una riduzione in sensibilità delle cellule T in sei pazienti critici che ricevevano infusione di dopamina paragonandoli con 20 pazienti critici che ricevevano dopamina. È stato suggerito che la soppressione del DHEAS sierico indotta dalla dopamina poteva aggravare la disfunzione del linfocita T helper 1.⁵³ La prolattina è anche un importante ormone immuno-regolatore, e l'ipoprolattinemia indotta dalla dopamina potrebbe essere un altro meccanismo di iporesponsività delle cellule T.^{53,57} Perciò, la dopamina intacca i linfociti direttamente attraverso recettori di superficie e indirettamente attraverso un ambiente ormonale endocrino alterato.

La dopamina a bassi dosaggi attenua lo stimolo ventilatorio

L'infusione di dopamina a basse dosi (cioè, 3 µg/kg/min) sembra diminuire lo stimolo ventilatorio in individui sani riducendo la sensibilità chemioriflessa del nodo al biossido di carbonio.⁶⁴ La dopamina a bassi dosaggi è anche un potente sedativo della risposta ventilatoria.^{64,65} L'effetto della dopamina a basso dosaggio sullo stimolo ventilatorio in pazienti critici non è noto, ma si ipotizza che una diminuzione della risposta del chemiocettore potrebbe ritardare lo svezzamento dalla ventilazione meccanica nei pazienti con residuo stimolo ventilatorio.

CONCLUSIONI

In conclusione, sebbene la dopamina a basse dosi aumenti il flusso di sangue renale e il volume di urina e l'escrezione del sodio in animali e uomini sani, questa terapia non altera il corso dell'insufficienza renale in pazienti critici. Sia la fisiopatologia renale che gli effetti extra renali della dopamina possono spiegare questo paradosso. Primo, nei pazienti critici la dose renale di dopamina non può essere predetta. Secondo, la dopamina a basse dosi provoca la down-regulation di recettore dopaminergico ed effetto isteresi. Terzo, l'attivazione del sistema del renina-angiotensina in pazienti con malattie critiche contrasta gli effetti della stimolazione dopaminergica. Quarto, la disossia midollare renale appare essere un problema di domanda e non di fornitura di ossigeno e la dopamina può aumentare la domanda di ossigeno della midollare. Quinto, l'effetto predominante della dopamina in pazienti critici appare essere la diuresi che è controindicata nei pazienti che sono in più stati dell'oliguria nel corso di uno

stato critico di malattia. Infine, c'è una evidenza forzata che nei pazienti critici la dopamina è dannosa al sistema gastroenterico, ai sistemi endocrinologici, immunologici e respiratori. Concludiamo che non c'è più giustificazione ad usare dopamina a basse dosi nel trattare i pazienti critici.

BIBLIOGRAFIA

- 1 D'Orio V, El Allaf D, Juchmes J, et al. The use of low-dose dopamine in intensive care medicine. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1984; 92(suppl):S11-S20
- 2 Goldberg LI, McDonald RH Jr, Zimmerman AM. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1963; 269:1060-1064
- 3 Carcoana OV, Hines RL. Is renal dose dopamine protective or therapeutic? Yes. *Crit Care Clin* 1996; 12:677-685
- 4 Cottee DB, Saul WP. Is renal dose dopamine protective or therapeutic? No. *Crit Care Clin* 1996; 12:687-695
- 5 Power DA, Duggan J, Brady HR. Renal-dose (low-dose) dopamine for the treatment of sepsis-related and other forms of acute renal failure: ineffective and probably dangerous. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1999; 26:S23-S28
- 6 Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526-1531
- 7 Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; 50:4-14
- 8 Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:97-104
- 9 Casement J, Irgin SM, Kaul S, et al. Audit of the use of renal dose dopamine in intensive care units. *Intensive Care Med* 1997; 23:S91
- 10 Prins I, Plotz FB, Uiterwaal CS, et al. Low-dose dopamine in neonatal and pediatric intensive care: a systematic review. *Intensive Care Med* 2001; 27:206-210
- 11 Lumlertgul D, Keoplung M, Sitprija V, et al. Furosemide and dopamine in malarial acute renal failure. *Nephron* 1989; 52:40-44
- 12 Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial: Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139-2143
- 13 Olson D, Pohlman A, Hall JB. Administration of low-dose dopamine to nonoliguric patients with sepsis syndrome does not raise intramucosal gastric pH nor improve creatinine clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1664-1670
- 14 Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria: NORA-SEPT II Study Investigators. *Am J Med* 1999; 107:387-390
- 15 Cuevas L, Yeh TF, John EG, et al. The effect of low-dose dopamine infusion on cardiopulmonary and renal status in premature newborns with respiratory distress syndrome. *Am J Dis Child* 1991; 145:799-803
- 16 Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J Physiol (Lond)* 1910; 41:19-59
- 17 Gurd MR. The physiological action of dihydroxyphenylethylamine and sympatol. *J Pharma Pharmacol* 1937; 10:188-198
- 18 McDonald RH Jr, Goldberg LI, McNay JL, et al. Effects of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J Clin Invest* 1964; 43:1116-1124
- 19 McNay JL, McDonald RH Jr, Goldberg LI. Direct renal vasodilatation produced by dopamine in the dog. *Circ Res* 1965; XVI:510-517

- 20 Eble JN. A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anesthetized dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1964; 451:64-70
- 21 Lee MR. Dopamine and the kidney: ten years on. *Clin Sci* 1993; 84:357-375
- 22 Zaritsky A, Lotze A, Stull R, et al. Steady-state dopamine clearance in critically ill infants and children. *Crit Care Med* 1988; 16:217-220
- 23 Juste RN, Moran L, Hooper J, et al. Dopamine clearance in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1217-1220
- 24 Marik PE. Low-dose dopamine in critically ill oliguric patients: the influence of the renin-angiotensin system. *Heart Lung* 1993; 22:171-175
- 25 MacCannell KL, Giraud GD, Hamilton PL. Haemodynamic responses to dopamine and dobutamine infusions as a function of duration of infusion. *Pharmacology* 1983; 26:29-39
- 26 Orme ML, Breckenridge A, Dollery CT. The effects of long term administration of dopamine on renal function in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1973; 6:150-155
- 27 Lherm T, Troche G, Rossignol M, et al. Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med* 1996; 22:213-219
- 28 Ichai C, Passeron C, Carles M, et al. Prolonged low-dose dopamine infusion induces a transient improvement in renal function in hemodynamically stable, critically ill patients: a single-blind, prospective, controlled study. *Crit Care Med* 2000; 28:1329-1335
- 29 Day NP, Phu NH, Mai NT, et al. Effects of dopamine and epinephrine infusions on renal hemodynamics in severe malaria and severe sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28:1353-1362
- 30 Heyman SN, Fuchs S, Brezis M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *New Horiz* 1995; 3:597-607
- 31 Brezis M, Rosen S, Silva P, et al. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 1984; 26:375-383
- 32 Olsen NV, Hansen JM, Ladefoged SD, et al. Renal tubular reabsorption of sodium and water during infusion of low-dose dopamine in normal man. *Clin Sci (Lond)* 1990; 78:503-507
- 33 Heyman SN, Kaminski N, Brezis M. Dopamine increases renal medullary blood flow without improving regional hypoxia. *Exp Nephrol* 1995; 3:331-337
- 34 Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45:259-265
- 35 Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994; 22:1919-1925
- 36 Juste RN, Panikkar K, Soni N. The effects of low-dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with nor-adrenaline. *Intensive Care Med* 1998; 24:564-568
- 37 Girbes AR, Patten MT, McCloskey BV, et al. The renal and neurohumoral effects of the addition of low-dose dopamine in septic critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26:1685-1689
- 38 Meakins JL, Marshall JC. The gut as the motor of multiple organ failure. In: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, et al, eds. *Splanchnic ischaemia and multiple organ failure*. London, UK: Edward Arnold, 1989; 339-348
- 39 Fiddian-Green RG. Studies in splanchnic ischaemia and multiple organ failure. In: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, et al, eds. *Splanchnic ischaemia and multiple organ failure*. London, UK: Edward Arnold, 1989; 349-363
- 40 Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986; 121:196-208
- 41 Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339:195-199
- 42 Kullmann R, Breull WR, Reinsberg J, et al. Dopamine produces vasodilation in specific regions and layers of the rabbit gastrointestinal tract. *Life Sci* 1983; 32:2115-2122
- 43 Burns A, Gray PA, Park GR. Effects of dopaminergic stimulation on the splanchnic and renal vasculature. *Clin Intensive Care* 1991; 2(suppl):50-52
- 44 Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296-1303
- 45 Giraud GD, MacCannell KL. Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine-induced intestinal vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230:214-220
- 46 Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low-dose dopamine hastens onset of gut ischaemia in a porcine model of hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992; 73:1159-1164
- 47 Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354-1357
- 48 Nevière R, Mathieu D, Chagnon JL, et al. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1684-1688
- 49 Dive A, Foret F, Jamart J, et al. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 2000; 26:901-907
- 50 Jarnberg PO, Bengtsson L, Ekstrand J, et al. Dopamine infusion in man: plasma catecholamine levels and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25:328-331
- 51 De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, et al. Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatr Res* 1993; 34:642-645
- 52 Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994; 22:1747-1753
- 53 Van den Berghe G, de Zegher F, Wouters P, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:457-463
- 54 Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:731-737
- 55 Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, et al. Luteinizing hormone secretion and hypoandrogenaemia in critically ill men: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:563-569
- 56 Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, et al. Growth hormone secretion in critical illness: effect of dopamine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1141-1146
- 57 Devins SS, Miller A, Herndon BL, et al. Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20:1644-1649
- 58 McRitchie DI, Girotti MJ, Rotstein OD, et al. Impaired antibody production in blunt trauma: possible role for T cell dysfunction. *Arch Surg* 1990; 125:91-96
- 59 Ovadia H, Lubetzki-Korn I, Abramsky O. Dopamine receptors on isolated membranes of rat thymocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 496:211-216
- 60 Werner H, Paegelow I, Meyer-Rienecker H, et al. Interaction between lymphocytes and neurotransmitters. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 496:312-315
- 61 Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science* 1988; 239:401-404
- 62 Kouassi E, Boukhris W, Descotes J, et al. Selective T cell defects induced by dopamine administration in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1987; 9:477-488
- 63 Wolfe SA Jr, Kulsakdinun C, Battaglia G, et al. Initial identification and characterization of sigma receptors on human peripheral blood leukocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247:1114-1119
- 64 Ward DS, Bellville JW. Effect of intravenous dopamine on hypercapnic ventilatory response in humans. *J Appl Physiol* 1983; 55:1418-1425
- 65 Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Ventilatory responsiveness to hypercapnic hypoxia during dopamine infusion in humans. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:783-787