

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

LEVOPHED^{MD}

(bitartrate de norépinéphrine injectable USP)

Norépinéphrine dosée à 1 mg/mL

Solution stérile

Amine sympathomimétique destinée à la prise en charge des urgences hypotensives

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
20 décembre 2018

Numéro de contrôle : 221383

DESCRIPTION

La norépinéphrine (parfois appelée « l-artérenol/lévarartérenol » ou « l-norépinéphrine ») est une amine sympathomimétique qui se distingue de l'épinéphrine par l'absence d'un groupement méthyle sur l'atome d'azote.

MODE D'ACTION

Levophed (bitartrate de norépinéphrine injectable) agit à la fois comme un vasoconstricteur périphérique puissant (action alpha-adrénergique) et comme un stimulant inotrope cardiaque et un vasodilatateur coronarien puissants (action bêta-adrénergique). Ces deux actions entraînent une élévation de la tension artérielle systémique et une augmentation du débit sanguin dans les artères coronaires. Une hypertension systémique déclenche des variations réflexes du débit cardiaque, et, en général, ce dernier augmente chez le patient hypotendu lorsque la tension artérielle atteint une valeur optimale. En cas d'infarctus du myocarde accompagné d'une hypotension, Levophed augmente généralement la tension artérielle aortique, le débit coronarien et l'oxygénation du myocarde, ce qui contribue à limiter la zone d'ischémie myocardique et d'infarctus du myocarde. Le retour veineux augmente, et la fréquence et le rythme cardiaques associés à l'état d'hypotension tendent à se normaliser.

En cas d'hypotension persistant malgré une correction de l'hypovolémie, Levophed contribue à accroître la tension artérielle jusqu'à ce qu'elle devienne optimale et à améliorer la circulation sanguine.

En cas d'*infarctus du myocarde*, Levophed a démontré sa capacité à accroître considérablement le taux de survie des patients. Non seulement il corrige l'état de choc systémique (par ses effets cardiotoniques et vasoconstricteurs périphériques), mais il entraîne également une vasodilatation marquée des artères coronaires, ce qui augmente le débit coronarien, réduit la zone d'ischémie et favorise l'oxygénation du myocarde. Le retour veineux augmente, et la fréquence et le rythme cardiaques tendent à se normaliser.

Levophed entraîne une vasodilatation des artères coronaires 2,5 fois plus importante que celle qui est induite par l'épinéphrine; il augmente donc le débit coronarien de façon plus marquée que cette dernière. Il n'influe que légèrement sur le métabolisme des glucides (ses effets hyperglycémiant sont beaucoup moins prononcés que ceux de l'épinéphrine), et son utilisation n'est pas contre-indiquée chez les patients diabétiques.

REMARQUE : L'administration de Levophed entraîne parfois une bradycardie, qui est probablement la conséquence directe de l'élévation de la tension artérielle et de sa normalisation.

INDICATIONS

Levophed (bitartrate de norépinéphrine injectable) est recommandé pour le rétablissement et le maintien de la tension artérielle dans tous les états aigus d'hypotension ou de choc pouvant

résulter de la chirurgie, d'un traumatisme, d'une hémorragie, de l'infarctus du myocarde, de la phéochromocytomectomie, de la sympathectomie, de la rachianesthésie, de la septicémie, de réactions médicamenteuses, de la poliomyélite et de réactions à la transfusion sanguine.

Sous les effets vasoconstricteurs périphériques sélectifs de Levophed, le sang qui stagne ou qui s'est accumulé dans les capillaires dilatés est entraîné vers la circulation centrale, ce qui favorise le maintien des fonctions vitales (fonctions cérébrale, cardiaque, rénale, etc.).

Levophed pourrait également s'avérer utile pour le traitement d'appoint de l'arrêt cardiaque et de l'hypotension profonde.

CONTRE-INDICATIONS

Levophed (bitartrate de norépinéphrine injectable) ne doit pas être utilisé en cas d'hypotension attribuable à une hypovolémie, à moins qu'il ne s'agisse d'une intervention d'urgence visant à maintenir la perfusion des artères coronaires et cérébrales jusqu'à la fin du remplissage vasculaire. Lorsque Levophed est administré en continu pour maintenir la tension artérielle sans qu'il y ait de remplissage vasculaire, les effets suivants peuvent se produire : vasoconstriction périphérique et viscérale sévère, diminution de la perfusion rénale et de l'excrétion urinaire, ralentissement du débit sanguin dans la circulation générale même si la tension artérielle est « normale », hypoxie tissulaire et acidose lactique.

Levophed ne doit pas non plus être utilisé en cas de thrombose vasculaire mésentérique ou périphérique (en raison du risque d'aggravation de l'ischémie et d'élargissement de la zone d'infarctus), à moins que le médecin traitant ne soit d'avis que l'administration de cet agent est indispensable pour sauver la vie du patient.

Les anesthésies au cyclopropane et à l'halothane accroissent l'irritabilité du système nerveux autonome cardiaque et semblent augmenter de ce fait la sensibilité du myocarde à l'action de l'épinéphrine ou du lévartérol administrés par voie intraveineuse. Par conséquent, l'utilisation de Levophed est généralement contre-indiquée au cours d'une anesthésie au cyclopropane ou à l'halothane, compte tenu du risque de tachycardie ou de fibrillation ventriculaires. Ce type d'arythmie cardiaque peut également s'observer lorsque Levophed est administré aux patients aux prises avec une hypoxie ou une hypercapnie marquées.

MISES EN GARDE

L'administration de Levophed (bitartrate de norépinéphrine injectable) aux patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou un antidépresseur tricyclique, tel que la triptyline ou l'imipramine, est susceptible d'entraîner une hypertension sévère et prolongée, et nécessite donc une extrême prudence.

Levophed contient du métabisulfite de sodium, un sulfite qui peut entraîner des réactions allergiques, y compris des symptômes de type anaphylactique, ou des crises d'asthme pouvant ou

non mettre la vie de certaines personnes à risque en danger. La prévalence globale de la sensibilité aux sulfites dans la population générale est inconnue. La sensibilité aux sulfites est plus fréquente chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

Levophed doit être utilisé avec prudence en présence d'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale en raison du risque de surdosage et des effets indésirables qui y sont associés. Lorsque les symptômes tendent à s'aggraver après l'élévation de la tension artérielle, il est recommandé d'inverser le traitement hypertenseur.

PRÉCAUTIONS

Mesures à prendre pour éviter une hypertension : Compte tenu des effets puissants exercés par Levophed (bitartrate de norépinéphrine injectable) et du fait que la réponse aux vasopresseurs varie d'un patient à l'autre, il existe toujours un risque que la tension artérielle augmente dangereusement en cas de surdosage de cet agent. Par conséquent, il est souhaitable de mesurer la tension artérielle toutes les deux minutes, à partir du moment où l'on commence à administrer Levophed jusqu'à ce que l'on ait obtenu la tension artérielle désirée, puis toutes les cinq minutes, s'il y a lieu de poursuivre l'administration de ce médicament. Il convient de surveiller constamment le débit de la perfusion de Levophed, et il ne faut jamais laisser un patient qui reçoit ce médicament sans surveillance. L'apparition d'une céphalée peut être un symptôme d'hypertension attribuable à un surdosage de Levophed.

Point de perfusion : Dans la mesure possible, il faut administrer Levophed dans une veine de gros calibre, plus précisément dans une veine antécubitale, car il semble que dans ce cas, le risque de nécrose de la peau sus-jacente secondaire à la vasoconstriction prolongée de la veine est très faible. Certains auteurs ont indiqué que la veine fémorale constitue également une voie d'administration acceptable. Il faut éviter autant que possible d'utiliser une technique pour fixer le cathéter en place, car toute obstruction de la circulation sanguine autour de la tubulure pourrait causer une stase veineuse et une augmentation localisée de la concentration du médicament. Les vasculopathies oblitérantes (par exemple, athérosclérose, artériosclérose, endartérite diabétique, thromboangéite oblitérante [maladie de Buerger]) sont plus susceptibles de survenir dans les membres inférieurs que dans les membres supérieurs. Par conséquent, il faut éviter d'administrer Levophed dans les veines de la jambe ou du dos de la main chez les patients âgés et chez les patients qui présentent ce type de vasculopathie. Des cas de gangrène d'un membre inférieur ont été signalés lorsque Levophed a été administré dans une veine de la cheville.

Extravasation : **Il faut inspecter fréquemment le point de perfusion et vérifier que rien n'altère la circulation.** Il faut prendre les précautions nécessaires pour éviter l'extravasation de Levophed dans les tissus, car les effets vasoconstricteurs de ce médicament pourraient induire une nécrose localisée. **Les cas de blémissement de la peau le long du trajet de la veine perfusée** qui ont été observés et qui sont parfois survenus en l'absence de signes d'extravasation ont été attribués à une vasoconstriction des vasa-vasorum et à une augmentation de la perméabilité de la paroi veineuse qui auraient favorisé une légère extravasation du médicament. Dans de rares cas, ces effets peuvent entraîner la formation d'une escarre superficielle, plus particulièrement chez les patients âgés et les patients atteints d'une vasculopathie oblitérante qui

reçoivent une perfusion de Levophed dans une veine de la jambe. Par conséquent, en présence d'un tel blêmissement, il faut envisager d'alterner les points de perfusion afin que les effets de la vasoconstriction localisée s'estompent.

On a signalé que l'administration de la norépinéphrine provoquait une bradycardie fœtale, probablement en raison de la vasoconstriction utérine et périphérique associée à cet agent; toutefois, on ne peut exclure le passage transplacentaire. On a observé que la norépinéphrine exerçait un effet contractile sur l'utérus de la femme enceinte et pourrait entraîner une hypoxie chez le fœtus en fin de grossesse. Par conséquent, il faut bien soulever les risques possibles pour le fœtus en regard des bienfaits escomptés pour la mère.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Comme un grand nombre de médicaments le sont, l'administration de Levophed aux femmes qui allaitent commande la prudence.

IMPORTANT – Antidote contre l'ischémie secondaire à l'extravasation : Pour prévenir l'escarrification et la nécrose des zones d'extravasation, il faut procéder dans les plus brefs délais à l'infiltration de 10 à 15 mL d'une solution saline renfermant de 5 à 10 mg de phentolamine (un alphabloquant). La solution doit être injectée généreusement dans toute la zone concernée, qui est facile à repérer à sa couleur pâle, à son aspect rigide et à sa froideur, au moyen d'une seringue munie d'une aiguille hypodermique fine. Le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques causé par la phentolamine entraîne une hyperémie locale immédiate et bien visible si l'on effectue l'infiltration thérapeutique moins de 12 heures après l'apparition de l'ischémie. Par conséquent, **il faut administrer la phentolamine le plus tôt possible après avoir remarqué la présence de l'extravasation.**

Certains investigateurs¹ ajoutent de la phentolamine (5 à 10 mg) directement dans le flacon à perfusion, car il a été avancé que lorsqu'elle est administrée de cette façon, la phentolamine est un antidote efficace contre l'escarrification en cas d'extravasation, et qu'elle n'altère pas les effets vasoconstricteurs généraux de la norépinéphrine.

Selon deux investigateurs², lors du traitement d'une hypotension sévère secondaire à un *infarctus du myocarde*, on peut généralement prévenir l'apparition d'une thrombose de la veine perfusée, de réactions périveineuses et d'une nécrose en ajoutant 10 mg d'héparine par tranche de 500 mL de liquide de perfusion (dextrose à 5 %) contenant la norépinéphrine.

Le bloc sympathique a également été proposé.

EFFETS INDÉSIRABLES

Voici les effets qui peuvent survenir :

Organisme dans son ensemble : lésion ischémique attribuable à des effets vasoconstricteurs puissants et à une hypoxie tissulaire

Appareil cardiovasculaire : choc cardiogénique, arythmie, bradycardie (probablement une

bradycardie réflexe déclenchée par l'élévation de la tension artérielle), cardiomyopathie de stress

Système nerveux : anxiété, céphalées passagères

Appareil respiratoire : difficultés respiratoires

Peau et annexes cutanées : nécrose secondaire à une extravasation au point d'injection

L'administration prolongée d'un vasopresseur puissant, quel qu'il soit, peut entraîner une déplétion du volume plasmatique qu'il convient de corriger en permanence en procédant à un remplissage vasculaire et à une équilibration électrolytique adéquats. Si cette déplétion n'est pas corrigée, l'hypotension pourrait réapparaître après l'arrêt du traitement par Levophed, ou il se pourrait que la tension artérielle soit maintenue, mais qu'il y ait un risque de vasoconstriction périphérique et viscérale sévère (p. ex., diminution de la perfusion rénale) associée à un ralentissement du débit sanguin et à une diminution de la perfusion tissulaire, autant d'effets qui sont susceptibles d'entraîner une hypoxie tissulaire et une acidose lactique, et d'éventuelles lésions ischémiques. De rares cas de gangrène des extrémités ont été signalés.

L'administration de la dose habituelle ou d'une surdose de Levophed peut déclencher chez les personnes hypersensibles (p. ex., les patients atteints d'hyperthyroïdie) une hypertension sévère s'accompagnant de violentes céphalées, d'une photophobie, de douleurs rétrosternales en coups de poignard, d'une pâleur, d'une transpiration excessive et de vomissements.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les anesthésies au cyclopropane et à l'halothane accroissent l'irritabilité du système nerveux autonome cardiaque et semblent augmenter de ce fait la sensibilité du myocarde à l'action de

l'épinéphrine ou du lévartérol administrés par voie intraveineuse. Par conséquent, l'utilisation de Levophed est généralement contre-indiquée au cours d'une anesthésie au cyclopropane ou à l'halothane, compte tenu du risque de tachycardie ou de fibrillation ventriculaires. Ce type d'arythmie cardiaque peut également s'observer lorsque Levophed est administré aux patients aux prises avec une hypoxie ou une hypercapnie marquées.

L'administration de Levophed (bitartrate de norépinéphrine injectable) aux patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou un antidépresseur de type triptyline ou imipramine est susceptible d'entraîner une hypertension sévère et prolongée, et nécessite donc une extrême prudence.

SURDOSAGE

Le surdosage de Levophed a été associé à une hypertension sévère, une bradycardie réflexe, une augmentation marquée de la résistance vasculaire périphérique, ainsi qu'un ralentissement du débit cardiaque. Ces réactions peuvent s'accompagner de violentes céphalées, d'un œdème pulmonaire, d'une photophobie, de douleurs rétrosternales, d'une pâleur, d'une transpiration excessive et de vomissements. La myocardiopathie de stress a aussi été signalée en présence de surdosage par la norépinéphrine. En cas de surdosage accidentel mis en évidence par une élévation excessive de la tension artérielle, il faut interrompre l'administration de Levophed et appliquer les mesures correctrices appropriées jusqu'à ce que l'état du patient se soit stabilisé.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Rétablissement de la tension artérielle dans les états d'hypotension aiguë

Il faut toujours commencer par corriger le mieux possible l'hypovolémie avant d'administrer un vasopresseur au patient. Dans les cas où il est nécessaire de maintenir la tension intra-aortique de toute urgence pour prévenir une ischémie cérébrale ou coronarienne, Levophed (bitartrate de norépinéphrine injectable) peut être administré au patient avant la solution de remplissage vasculaire et en même temps que celle-ci.

Diluant : La solution Levophed doit être diluée avec une solution de dextrose à 5 % dans l'eau distillée ou une solution de dextrose à 5 % dans une solution saline. Les solutions contenant du dextrose visent à prévenir toute perte d'efficacité significative par oxydation. Il est déconseillé de diluer Levophed dans une solution saline seulement. Si l'administration de sang entier ou de plasma est indiquée pour accroître le volume sanguin, elle devra être effectuée séparément (par exemple, pour l'administration simultanée avec Levophed, on utilisera une tubulure avec un raccord en Y et des flacons individuels).

Dose moyenne : Ajouter 4 mL de solution Levophed à 1000 mL d'une solution de dextrose à 5 %. Chaque millilitre de la solution diluée contiendra alors 4 mcg de Levophed sous forme de base. Administrer cette solution diluée par voie intraveineuse. Pour ce faire, introduire un

cathéter intraveineux dans une aiguille ayant le calibre adéquat jusqu'à ce qu'il soit bien positionné dans une veine centrale et le maintenir solidement en place avec du ruban adhésif, en évitant dans la mesure du possible d'utiliser une technique pour le fixer, car ce type de technique favorise une stase veineuse. Il est nécessaire d'utiliser un dispositif compte-gouttes pour estimer correctement le débit de perfusion en gouttes par minute. Après avoir observé la réponse à une dose initiale de 2 à 3 mL par minute (de 8 à 12 mcg de norépinéphrine sous forme de base), ajuster le débit de perfusion de façon à atteindre et à maintenir une tension artérielle normale basse (en général, une tension artérielle systolique comprise entre 80 et 100 mmHg) et suffisante pour garantir la circulation sanguine jusqu'aux organes vitaux. Chez les patients qui étaient hypertendus, il est recommandé de viser une hausse tensionnelle qui sera inférieure à la tension artérielle systolique préexistante d'au moins 40 mmHg. La dose d'entretien moyenne varie entre 0,5 et 1 mL par minute (de 2 à 4 mcg sous forme de base).

Dose élevée : La dose à administrer pour atteindre et maintenir une tension artérielle adéquate varie considérablement d'un patient à l'autre. Quoiqu'il en soit, dans tous les cas, il convient de régler la dose de Levophed en fonction de la réponse du patient. Si l'hypotension persiste, il peut être nécessaire d'administrer au patient des doses quotidiennes beaucoup plus fortes ou même considérables (jusqu'à 68 mg de norépinéphrine sous forme de base, soit 17 fioles). Toutefois, il faut toujours soupçonner une déplétion volumique occulte dans ce cas et la corriger si elle est avérée. En général, une surveillance de la pression veineuse centrale se révèle utile pour déceler et traiter ce type de déplétion volumique.

Apport liquidien : Le degré de dilution dépendra des besoins cliniques du patient en liquide. S'il est nécessaire de lui injecter un volume de liquide (dextrose) important à un débit de perfusion qui correspondrait à l'administration d'une dose excessive du vasopresseur par unité de temps, il faut employer une solution plus diluée que la solution à 4 mcg par mL. À l'inverse, s'il n'est pas souhaitable, compte tenu de son état clinique, de lui administrer un volume de liquide important, on pourra utiliser une solution plus concentrée que la solution à 4 mcg par mL.

Durée du traitement : Il convient de poursuivre la perfusion jusqu'à ce que l'on puisse maintenir une tension artérielle et une perfusion tissulaire adéquates sans aucun traitement. Il faut réduire graduellement la perfusion de Levophed et éviter d'y mettre fin brusquement. Selon certains rapports de cas de collapsus vasculaire consécutif à un infarctus du myocarde aigu, le traitement par Levophed a duré jusqu'à six jours.

Traitement d'appoint en cas d'arrêt cardiaque

Habituellement, on administre Levophed par voie intraveineuse durant les manœuvres de réanimation cardiaque afin de rétablir et de maintenir une tension artérielle adéquate, une fois que l'on a rétabli une fréquence cardiaque et une ventilation adéquates par d'autres moyens. (On croit également que l'activité bêta-adrénergique puissante de Levophed accroît la force et l'efficacité des contractions systoliques dès que celles-ci reprennent.)

Dose moyenne : Pour maintenir la tension artérielle systémique durant la prise en charge d'un arrêt cardiaque, il faut employer Levophed suivant les directives qui sont énoncées dans la section « Rétablissement de la tension artérielle dans les états d'hypotension aiguë ».

PRÉSENTATION

Levophed (bitartrate de norépinéphrine injectable) est offert sous forme de bitartrate dans une solution aqueuse stérile. Un millilitre de solution renferme 1 mg de norépinéphrine sous forme de base et les ingrédients non médicinaux suivants : 0,2 mg de métabisulfite de sodium, 8 mg de chlorure de sodium et eau pour injection. L'air contenu dans les fioles a été déplacé par l'ajout d'azote gazeux. Levophed est offert en boîte de 10 fioles de 4 mL.

Attention : Il faut détruire le produit s'il est périmé. Il ne faut pas l'utiliser si la solution est de couleur rosée ou plus foncée que jaune clair, ou encore si un précipité s'y est formé. Craint la lumière et le gel. Conserver les fioles dans la boîte en carton.

RÉFÉRENCES

1. Beard RW. Response of human foetal heart and maternal circulation to adrenaline and noradrenaline. *Br Med J* 1962 17;1(5276):443-6.
2. Benzar R, Ahearn G, Mehter H. Iatrogenic norepinephrine overdose resulting in stress cardiomyopathy. Research snapshot theater: *Cardiovascular Crit Care Med* 2018;46(1):61.
3. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999;79:609-34.
4. Boon M, Dennesen PJ, Veldkamp RF. A rare stress cardiomyopathy in a patient with Guillain-Barré syndrome. *Neth J Med* 2016;74(2):86-8.
5. Ethgen S, Genay S, Décaudin B, *et al.* [Major haemodynamic incident during continuous norepinephrine infusion: Beware of the infusion line. An avoidable postoperative hypertensive peak?]. [Article en français] *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31(6):550-2.
6. Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N, *et al.* Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia: A histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest* 1991;99:382-5.
7. Girard C, Payen C, Tchenio X, *et al.* Severe reaction to inadvertent intravenous administration of a large dose of norepinephrine. *Am J Emerg Med* 2010;28(1):113
8. Mann DL, Kent RL, Parsons B, *et al.* Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.
9. Martin EA, Prasad A, Rihal CS, *et al.* Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1840-6.
10. Ouerghi K, Benchimol H, Gretzinger A, *et al.* Norepinephrine induced apical ballooning syndrome in resuscitation department. *Archiv Cardiovas Dis Suppl* 2014;6(1):45-6.
11. Paur H, Wright W, Sikkell MB, *et al.* High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: A new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126(6):697-706.
12. Quick S, Quick C, Schneider R, *et al.* Guillain-Barré syndrome and catecholamine therapy. A potential risk for developing takotsubo cardiomyopathy? *Int J Cardiol* 2013;165(3):e43-4.

13. Sampson. J. and Griffith, G. *Geriatrics* 11:60. Feb. 1956.
14. Sherif K, Sehli S, Jenkins LA. Takotsubo cardiomyopathy after administration of norepinephrine. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016;29(2):166-7.
15. Subramaniam A, Cooke JC, Ernest D, *et al.* “Inverted” tako-tsubo cardiomyopathy due to exogenous catecholamines. *Crit Care Resusc* 2010;12(2):104-8.
16. Taccone FS, Lubicz B, Piagnerelli M, *et al.* Cardiogenic shock with stunned myocardium during triple-H therapy treated with intra-aortic balloon pump counterpulsation. *Neurocrit Care* 2009;10(1):76-82.
17. Vailas MG, Vernadakis S, Kakavia K, *et al.* A heartbreaking renal transplantation: Is norepinephrine the culprit to blame? *Transplant Proc* 2016;48(9):3088-91.
18. Yamazaki S, Muraishi M, Makihara Y, *et al.* A case of takotsubo cardiomyopathy with cardiogenic shock, in which administration of norepinephrine caused adverse effect. *J Card Fail* 2017;23(10):S24.
19. Y-Hassan S. Serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor (SNRI)-, selective norepinephrine reuptake inhibitor (S-NRI)-, and exogenously administered norepinephrine-induced takotsubo syndrome: Analysis of published cases. *Int J Cardiol* 2017;231:228-33.
20. Zucker. G. *et al.* *Circulation* 22-935. Nov. 1960.