

Arginín vazopresín a jeho úloha v terapii vazoplegického šoku

MUDr. Lucia Prétiová

Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny NÚSCH, a. s., Bratislava

Vazodilatačný šok je charakterizovaný hypotenziou, zvýšeným srdcovým indexom a nízkou systémovou cievnu rezistenciou refraktérnou na vazopresory ako norepinefrín. Pacienti v refraktérnom šoku spojenom s ťažkou sepsou, kardiogénnym alebo vazodilatačným šokom, so zastavením srdca v kardiochirurgii alebo kardiopulmonálnym bypassom majú neprimerane nízke plazmové hladiny arginín vazopresínu (AVP) – relatívny vazopresínový deficit. Nízke dávky arginín vazopresínu môžu obnoviť vazomotorický tonus v podmienkach, ktoré sú rezistentné na katecholamíny s ochranou prietoku krvi obličkami a výdajom moču.

Kľúčové slová: arginín vazopresín, septický šok, vazodilatačný šok, norepinefrín, kardiopulmonálny bypass, pľúcna hypertenzia

Arginin vasopressin and its function of vasoplegic shock therapy

Vasodilatory shock is defined as hypotension, increased cardiac index and low systemic vascular resistance refractory to vasopressors, such as norepinephrine. Patients in refractory shock associated with severe sepsis, cardiogenic or vasodilatory shock, cardiac arrest or cardiopulmonary bypass have inappropriately low plasma levels of arginin vasopressin (AVP) – relative vasopressin deficiency. Low doses of arginin vasopressin can restore vasomotor tone in conditions that are resistant to catecholamines, with preservation of renal blood flow and urine output.

Key words: arginine vasopressin, septic shock, vasodilatory shock, norepinephrine, cardiopulmonary bypass, pulmonary hypertension

Anestéziol. intenzívna med., 2018;7(1):10-11

Vazoplegický syndróm

Vazoplegický syndróm je charakterizovaný významnou hypotenziou, nízkou systémovou vaskulárnou rezistenciou, normálnym alebo zvýšeným srdcovým výdajom. Je to stav, ktorý si vyžaduje zvýšenú potrebu tekutín a vazopresorov. Pacienti s rozvinutým vazoplegickým šokom, ktorý sa stáva rezistentným voči katecholamínom, majú zvýšenú mortalitu a predĺžený pobyt na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Príčinami vazoplegického šoku je septický stav, nedostatočná oxygenácia tkanív (hypoxická laktátová acidóza, intoxikácia oxidom uhoľnatým), prolongovaná ťažká hypotenzia pri hemoragickom a kardiogénnom šoku, operácie s mimotelovým obehom v kardiochirurgii. Pri rozvinutom vazoplegickom stave sa bunky hladkého svalstva ciev stávajú rezistentné voči norepinefrínu cez komplex mechanizmov, ktoré zahŕňajú aktiváciu adenosín 3-fosfát senzitivných K⁺ kanálov, stúpne inducibilná forma NO syntázy, príde k adrenoceptorovej desinhibizácii a k nedostatku vazopresínu a kortikoidov (1). Vazopresín ako esenciálny stresový hormón uvoľnený v odpovedi na hypotenziu stimuluje skupinu receptorov.

Vazopresín sa viaže na AVPR1a receptor a vazokonstriktiu podporuje viacerými cestami, ktoré zahŕňajú reguláciu funkcie adenosín 3-fosfát senzitivných K⁺ kanálov, produkciu NO, zvýšenie cievnej odpovede na katecholamíny. V konečnom dôsledku má pozitívny kardioprotektívny a nefroprotektívny efekt u pacientov s vazoplegickým šokom (2).

Fyziológia a farmakológia arginín vazopresínu

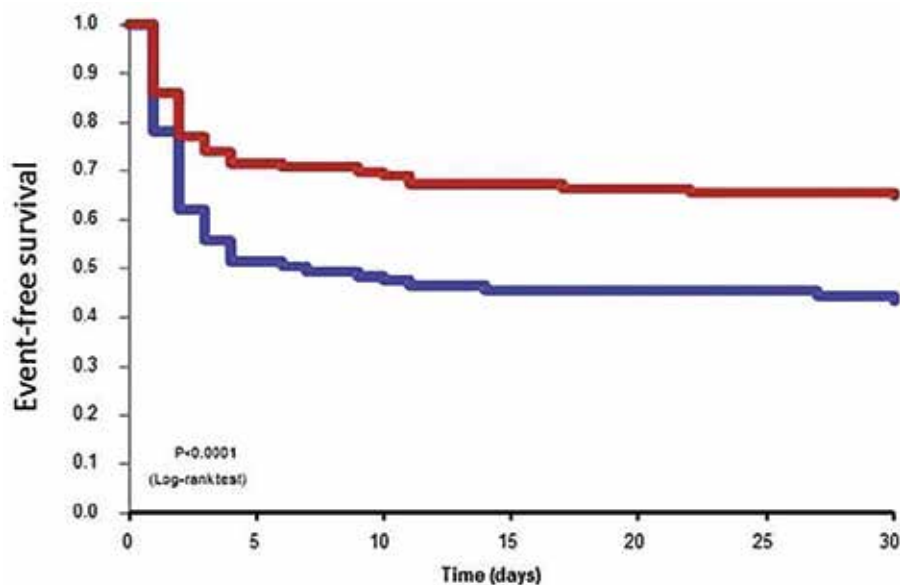
Arginín vazopresín (AVP), známy tiež ako antidiuretický hormón (ADH) je produkovaný hypotalamom a secernovaný do cirkulácie zadnou časťou hypofýzy. Ľudský arginín vazopresín pozostáva z deviatich aminokyselín s arginínom na ôsmom mieste. Normálna plazmatická koncentrácia AVP je menej ako 4 pg/ml a jeho polčas je 10 – 35 minút. Vazopresínové receptory sú rozdelené na základe ich lokalizácie a miesta pôsobenia na tri podtypy: V1 (známe ako V1a), V2 a V3 (skôr známe ako V1b). V1 a V2 receptory sú umiestnené skôr na periférii (hladké svaly ciev, pečeň, pankreas, obličky, svalovina maternice). Zodpovedajú za ovplyvnenie tlaku krvi a obličkových funkcií. V1 a V3 receptory sú v centrálnom mozgovom

systéme. Rozloženie a hustota vazopresínových receptorov zodpovedá za farmakologický efekt vazopresínu. Arginín vazopresín zohráva dôležitú úlohu v regulácii osmolality, kardiovaskulárnej stability, krvnej zrážanlivosti, v ovplyvnení kognitívnych funkcií a stresovej odpovedi organizmu (3).

Terapeutické použitie vazopresínu

Pri septickom šoku prichádza k život ohrozujúcej dysfunkcii dôležitých orgánov pri neregulovateľnej odpovedi hostiteľského organizmu na infekciu sprevádzanom závažnou hypotenziou pri MAP 65 mmHg a sérovým laktátom nad 2 mmol/L napriek adekvátnej tekutinovej resuscitácii. V septickom šoku je relatívny vazopresínový nedostatok. Prichádza k vyčerpaniu uloženého vazopresínu a k inhibícii syntézy nového vazopresínu (4). Preto sú plazmatické hladiny vazopresínu veľmi nízke, čo zhoršuje hypotenziu. Randomizovaná štúdia použitia AVP verzus norepinefrínu (VASST Trial) demonštrovala bezpečnosť a účinnosť vazopresínu v dávke viac ako 0,03 IU/min, keď mohla byť redukovaná dávka norepinefrínu. Rovnako včasné podáva-

Obrázok 1. Kaplan-Meierove krivky ukazujú 30-dňový záznam hlavných výsledkov prežitia u pacientov randomizovaných infúziou s norepinefrínom alebo vazopresínom. Hlavné výsledky ukazujú na koncové zloženie úmrtnosti alebo závažných komplikácií v rozsahu 30 dní po náhodnom výbere, zahŕňajúcu ischémiu mozgu, predpoklad umelej pľúcnej ventilácie dlhší ako 48 hodín, hlbokú sternálnu ranovú infekciu, reoperáciu alebo akútne renálne zlyhanie.



Vysvetlivky: červená krivka – vazopresín, modrá krivka – norepinefrín

nie vazopresínu u pacientov významne znižovalo riziko renálneho zlyhanie a potrebu renálnej substitučnej terapie. Vazopresínom mediovaná konstriktoria je v obličkách silnejšia na eferentných arteriolách než na aferentných, preto sa zvyšuje glomerulárna filtrácia a výdaj moču (5).

Pri septickom šoku sa kortizol a vazopresín navzájom ovplyvňujú. Ich súčasné podávanie v skorých fázach septického šoku znamená efektívnu stratégiu na zníženie podávania katecholamínov. Torgersen et al., demonštrovali synergické spojenectvo hydrokortizónu v porovnaní s nižšou a vyššou dávkou vazopresínovej infúzie (6, 7).

Použitie vazopresínu má svoje uplatnenie u kardiochirurgických pacientov. Výrazným rizikovým faktorom na rozvoj vazoplegického šoku u kardiochirurgických pacientov je nízka predoperačná funkcia ľavej komory a dlhodobá terapia ACEi. Nedávna štúdia „Vazopresín vs. norepinefrín u pacientov s vazoplegickým šokom po kardiochirurgickom výkone“ odporučila používanie

vazopresínu v prvej línii, nakoľko zlepšuje klinické výsledky (8) (obrázok 1).

Vazopresín má svoje uplatnenie aj pri vazoplegickom šoku po transplantáciách srdca, u darcov orgánov s diagnostikovanou mozgovou smrťou, pri ťažkom hemoragickom šoku.

Na našom pracovisku efektívne a často používame AVP na liečbu katecholamín refraktérnej hypotenzie pri vazoplegickom šoku.

Zhrnutie

AVP je už v SR riadne dostupný a je indikovaný na liečbu katecholamín refraktérnej hypotenzie pri septickom šoku.

Súčasný stav odborného poznania prináša údaje o jeho priaznivom efekte aj v iných indikáciách, a preto je ho možné použiť okrem iného aj na liečbu katecholamín refraktérnej hypotenzie pri vazoplegickom šoku u pacientov starších ako 18 rokov. Katecholamín refraktérna hypotenzia znamená, že hodnota stredného arteriálneho tlaku krvi nemôže dosiahnuť 65 – 75 mmHg aj napriek dosta-

točnej objemovej terapii a zvyšujúcim sa dávkam katecholamínov. AVP nespôsobuje vazokonstriktoria pľúcnych ciev, preto má svoj význam u pacientov s pľúcnou hypertenziou (9), prispieva k zlepšeniu kyslíkového metabolizmu v bunkách, znižuje riziko renálneho zlyhanie. Ak je AVP pridaný do terapie včas počas 6 hodín terapie katecholamínmi, znižuje výrazne riziko vzniku nových arytmií a môže zabrániť rozvoju tzv. katecholamínovej toxicity. AVP sa má pridať včasnejšie, ako až v záchranej terapii. Benefit zo včasnej liečby možno špeciálne očakávať u pacientov, kde sa rozvíja renálna dysfunkcia, alebo u pacientov s tachykardiou, či inou poruchou rytmu (10).

Literatúra

1. Polito A, Parisini E, Ricci Z, Picardo S, Annane D. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock. *Intensive Care Med.* 2012;9-19.
2. Suzuki Y, Satoh S, Oyama H, Takayasu M, Shibuya M, Sugita K. Vasopressin mediated vasodilatation of cerebral arteries. *J Auton Nerv Syst.* 1994;129-32.
3. Berrrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: Mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med.* 2007;33-40.
4. Sharshar T, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit. Care Med.* 2003;31(4):1752-1758.
5. Gordon AC, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med.* 2010;83-91.
6. Pietranera L, Saravia F, Roing P. Mineralocorticoid treatment upregulates the hypothalamic vasopressinergic system of spontaneously hypertensive rats. *Neuroendocrinology.* 2004;100-110.
7. Jochberger S, Dunser MW. Influences of hydrocortisone therapy on arginine vasopressin plasma levels in septic shock. *Wien Klin Wochenschr.* 2011;245-247.
8. Daley MJ, Lat I, Mieux KD, Jennings HR, Kress JP. A comparison of initial monotherapy with norepinephrine versus vasopressin for resuscitation in septic shock. *Ann Pharmacother.* 2013;301-310.
9. Currigan DA, et al. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries. *Anesthesiology.* 2014;121:930-936.
10. Reardon DP, et al. Early vasopressin reduces incidence of new onset arrhythmias. *J Crit Care Med.* 2014;29(4):482-485.

Podporené spoločnosťou
Amomed Pharma GmbH

MUDr. Lucia Prétiová

Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny
NÚSCH, a. s.
Pod krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
lpretiova@centrum.sk