

Vazopresin a jeho role v anesteziologii a intenzivní medicíně

Balík M.¹, Černý V.², Šrámek V.³, Matějovič M.⁴, Kunstýř J.¹

¹KARIM 1. LF UK a VFN, Praha

²KARIM Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

³KAR FN U sv. Anny, Brno

⁴1. interní klinika FN PLzeň

Anest. intenziv. Med., 26, 2015, č. 4, s. 223–227

SOUHRN

Vazopresin má svoji nezastupitelnou roli v řízení tonu cév a jeho nedostatečná hladina se významně podílí na rozvoji refrakterních šokových stavů spojených se sepsí, hemoragií a mimotělním oběhem. Jeho funkce při kontrole udržování arteriálního tlaku se zvyrazňuje ve chvílích, kdy jsou ostatní systémy blokovány, nefunkční či k udržení tlaku nestačí – například při septickém šoku nebo u refrakterní vazoparalýzy. Nízké dávky vazopresinu mohou ve zmíněných situacích synergickým účinkem s noradrenalinem přispět k normalizaci cévního tonu a obnově perfuze vitálně důležitých orgánů.

Mezi indikace patří septický šok s potřebou vysoké terapeutické dávky noradrenalinu, a to zvláště u pacientů s dysfunkcí myokardu a plicní hypertenzí na umělé plicní ventilaci. Vazopresin se uplatní u závažné vazoparalýzy nejen v souvislosti se sepsí, ale i v kardioanestezii a u intoxikací kardiofarmaky. Význam má u dárců orgánů, portální hypertenze a během kardiopulmonální resuscitace.

V České republice je na rozdíl od řady zemí EU, Kanady, Austrálie a Nového Zélandu dostupný pouze na zvláštní dovoz, což jej činí pro konkrétního pacienta, nacházejícího se v danou chvíli v kritickém stavu, téměř nepoužitelným. K dispozici je u nás volně pouze jeho syntetický analog terlipressin, který je však, pro svou odlišnou farmakodynamiku a farmakokinetiku, horší řiditelnost a vyšší počet vedlejších efektů v těchto situacích méně vhodný. Proto je dosažitelnost krátkodobě působícího vazopresinu na našem trhu velmi žádoucí.

KLÍČOVÁ SLOVA

vazopresin – septický šok – hypotenze – vazoparalýza – portální hypertenze – dárci orgánů – kardiopulmonální resuscitace

ABSTRACT

Balík M., Černý V., Šrámek V., Matějovič M., Kunstýř J.: Vasopressin and its role in anaesthesiology and intensive care medicine

Vasopressin has an essential role in the regulation of the vasomotor tone. Its insufficient level plays a substantial role in the pathophysiology of refractory shock associated with sepsis, haemorrhage and extracorporeal circulation. Its role in the control of arterial pressure is emphasised at times when other systems are blocked, not functional, or incapable of maintaining blood pressure – for example in septic shock or in refractory vasoparalysis. A low dose of vasopressin may contribute to normalisation of the vascular tone and perfusion of vital organs. The indications for vasopressin administration include septic shock with a need for high-dose noradrenaline infusion, particularly in patients with myocardial dysfunction and pulmonary hypertension. Vasopressin is indicated not only in vasoparalysis related to sepsis but also due to antihypertensive drug poisoning and in cardiac anaesthesia. Its role is recognized in brain-dead organ donors, portal hypertension and during cardiopulmonary resuscitation. In contrast to many EU countries, Canada, Australia and New Zealand, the availability of vasopressin in the Czech Republic depends on special delivery which makes it a scarce drug for a critically ill patient who needs the drug urgently. The only available option is its synthetic analogue terlipressin which possesses different pharmacodynamics with a long halftime, and its infusion is rather difficult to operate with a significantly higher number of side effects. Therefore, the registration of vasopressin on the Czech market would be very desirable.

KEYWORDS

vasopressin – septic shock – hypotension – vasoparalysis – portal hypertension – organ donors – cardiopulmonary resuscitation

ÚVOD

Vazopresin (antidiuretický hormon, ADH) je hormon syntetizovaný v hypotalamu a poté transportovaný do neurohypofýzy, který má zásadní fyziologický význam v osmoregulaci, hospodaření organismu s vodou a řízení tonu cév spojeném s oběhovou stabilitou. Vedle toho vazopresin vykazuje efekt na kortikotropní sekreci v CNS a pozitivně ovlivňuje agregaci krevních destiček.

Nejsilnějšími neosmotickými stimuly pro uvolňování vazopresinu jsou hypotenze a pokles intravazální náplně, při nichž se hladina hormonu exponenciálně zvyšuje, aniž by se přitom narušila běžná osmoregulace.

Relativně nízké hladiny vazopresinu byly zjištěny v experimentálních i klinických studiích u vazodilatačního šoku po mimotělním oběhu, v pozdní fázi septického šoku a u hemodynamicky nestabilních dárců orgánů. Takové situace lze hodnotit jako stavy „relativní vazopresinové deficiencie“, protože množství hormonu v plazmě neodpovídá závažnosti oběhového stavu, konkrétně hluboké hypotenzi, případně hypovolémii. Mechanismus tohoto deficitu není zcela objasněn, ale možným vysvětlením je buď vyčerpání zásob vazopresinu při protražované stimulaci, nebo jeho nedostatečné, baroreflexoricky řízené uvolňování v důsledku dysfunkce autonomního nervového systému [1–3].

FARMAKOKINETIKA

A FARMAKODYNAMIKA VAZOPRESINU

Vazopresin cirkuluje v plazmě jako volný peptid a jeho distribuční prostor odpovídá přibližně množství extracelulární tekutiny. Rychle je distribuován extracelulárně a intravenózně podaný účinkuje během několika minut. Jeho plazmatický poločas je 24 minuty a metabolizován je ze dvou třetin v ledvinách a zbytek v játrech. Většina hormonu filtrovaného ledvinami je reabsorbována v tubulech. Clearance vazopresinu lineárně narůstá s rychlostí jeho infuze a je redukována při chronické renální insuficienci a jaterní cirhóze.

Při exogenním podání má rychlý nástup účinku, je metabolizován v játrech a ledvinách a z malé části se vylučuje do moči. Pro relativně krátký

plazmatický poločas je vhodné kontinuální intravenózní podávání, které současně činí léčbu touto vazoaktivní látkou lépe říditelnou. Naproti tomu syntetický analog terlipressin (N3-triglycyl-8-lysin vasopresin) je proléčivo v organismu metabolizované na účinnou látku po odštěpení N3-triglycylového zbytku endoteliálními peptidázami. Má poločas delší než 6 hodin, a proto je jeho podání hůře říditelné a jeho efekty, včetně vedlejších, jsou potom obtížněji kontrolovatelné.

Byly identifikovány 3 typy vazopresinových receptorů: V1, V2 a V3 (tab. 1). V1 receptory se nacházejí v mnoha tkáních, především na hladkých svalových buňkách cév a jejich stimulace vede k vazokonstrikci. V buňkách membrány distálního tubulu a sběrných kanálků ledvin se nacházejí V2 receptory, které regulují permeabilitu kanálků pro vodu. Vazopresin rovněž zvyšuje koncentraci moči jinými mechanismy včetně zvýšení dřevňového koncentračního gradientu a snížení krevního průtoku vnitřní vrstvou dřenež beze změn v průtoku kůrou. V2 receptory jsou stimulovány i v hladkých svalových buňkách cév a způsobují vazodilataci mediovanou oxidem dusnatým. V3 receptory se převážně nacházejí v centrální nervové soustavě a jejich stimulace reguluje kortikotropní sekreci. Vazopresin je nativní hormon s aktivitou na všech vazopresinových receptorech V1, V2 a V3 na rozdíl od jeho syntetického analoga terlipressinu, který má vysokou selektivní afinitu k V1 receptorům a minimální účinek na V2 receptory.

TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ INTRAVENÓZNÍHO VAZOPRESINU V ANESTEZIOLOGII A INTENZIVNÍ MEDICÍNĚ

Septický šok

Nízká hladina endogenního vazopresinu byla v septickém šoku opakovaně prokázána a bylo též zjištěno, že je neadekvátně nízká v porovnání s pacienty, kteří se nacházejí např. v kardiogenním šoku [2]. Hladina vazopresinu má v průběhu sepse dvoufázový průběh. Na počátku je vysoká a při nástupu šoku klesá k neobvykle nízkým hodnotám. To odpovídá způsobu, jakým je hormon uvolňován ze zásob v zakončeních axonů magnocelulárních

Tab. 1 Vazopresinové receptory

Typ receptoru	Tkáň	Hlavní účinek
V1	játra, hladké svalstvo cév, trombocyty, většina periferních tkání, CNS	vazokonstrikce
V2	sběrné kanálky ledvin, hladké svalstvo cév	retence vody, osmoregulace, vazodilatace
V3	CNS (adenohypofýza)	kortikotropní sekrece

neuronů v pars nervosa zadního laloku hypofýzy, kde je ve vezikulách pohotově k dispozici pouze 10–20 % jeho celkového množství. Exogenní substituce vazopresinu byla s úspěchem použita v řadě studií a infuze 0,01–0,05 j/min nejen zvýšila jeho plazmatickou hladinu, ale především v průběhu několika minut přispěla k vzestupu systémové vaskulární rezistence a arteriálního tlaku [3, 4]. Zároveň bylo možné významně snížit dávku noradrenalinu. Odrazem zlepšené perfuze orgánů pak byla zvýšená diuréza a glomerulární filtrace [5, 6]. U takto nízkých dávek nebyl pozorován vliv na plicní vaskulární rezistenci, tlak v plicnici či vnitřní prostředí. Snížení dávek noradrenalinu v septickém šoku může mít pozitivní dopad na funkci myokardu, respektive menší incidenci septické kardiomyopatie [7]. Snížení dávky noradrenalinu v septickém šoku a u vazoparalýz se může příznivě projevit u pacientů predisponovaných k obstrukci výtokového traktu levé komory srdeční při poklesu afterloadu [8]. Vazopresin na rozdíl od terlipressinu a noradrenalinu nezvyšuje tlak v plicnici a současně snížení dávek noradrenalinu v septickém šoku má příznivý dopad na funkci pravé komory srdeční, zvláště u pacientů s primární pravokomorovou dysfunkcí a/nebo plicní hypertenzí [9]. Souvislost s umělou plicní ventilací reprezentuje zřejmě nejčastější indikaci pro vazopresin v podmínkách intenzivní péče – typicky jde o septický šok u pacienta na vysoké terapeutické dávce noradrenalinu (nad 0,5 µg/kg/min), s plicní hypertenzí a dysfunkcí pravé komory srdeční. Podle posledních mezinárodních doporučení pro léčbu sepse z r. 2013 by vazopresin neměl být v septickém šoku použit jako iniciační vazopresor a může být přidán k norepinefrinu v dávce do 0,05 IU/min [10]. Vyšší dávky jsou spojené s rizikem kardiální, splanchnické a akraální ischemie. Léčba může být zahájena u pacienta s dostatečnými plicními tlaky s nízkou vaskulární rezistencí.

Mezi kritéria efektivnosti terapie patří obnova diurézy, zvýšení arteriálního tlaku, pokles hladiny laktátu a na druhou stranu absence známek kožní vazokonstrikce a setrvalá nebo zlepšená saturace centrální či smíšené žilní krve. Alternativou vazopresinu dostupnou v ČR je terlipressin, což je selektivní V1 agonista a silný intestinální vazokonstriktor. Existují důkazy o zhoršené střevní perfuzi v průběhu jeho podávání u septických pacientů. Dojde-li poměrně krátce po začátku léčby terlipressinem nebo vazopresinem ke klinickým či laboratorním projevům regionální hypoperfuze, je nutné dávku snížit či léčbu zcela zastavit. Z tohoto hlediska se jeví volba terlipressinu, který má dlouhodobý účinek a je však jediným dostupným prostředkem tohoto typu na našem trhu, jako ne příliš bezpečná [11].

Hypotenze během anestezie

Anestezie je obecně spojena se snížením tonu sympatiku a navíc, řada pacientů chronicky užívá ACE inhibitory či antagonisty receptorů angiotensinu II. Riziku závažné hypotenze jsou, mimo jiných, vystaveni také nemocní s kombinovanou celkovou a hrudní epidurální anestézií. Sympatická blokáda zhorší baroreceptorovou kompenzaci a přerušuje inervaci nadledvinek, a tak sníží hormonální odpověď včetně uvolnění reninu. Dojde-li, např. při chronické léčbě ACE inhibitory, k bloádě angiotenzinového systému kontrolujícího arteriální tlak, může se v průběhu anestezie rozvinout hypotenze refrakterní na opakované bolusy noradrenalinu. Za takových okolností je indikováno podání vazopresinu. Vazopresin může být účinný i při hypotenzii následující po exstirpaci feochromocytomu, a to u pacientů, u kterých jsou – z důvodu chronické adrenergní blokády – katecholaminy nedostatečně účinné [12].

Vazodilatační šok během mimotělního oběhu či po něm

Během mimotělního oběhu je běžné výrazné zvýšení hladiny endogenního vazopresinu. Podle některých autorů se však až u 8 % pacientů po operaci s použitím kardiopulmonárního bypassu rozvíjí vazodilatační šok, který je charakterizovaný normálním či zvýšeným srdečním výdejem a nízkou periferní vaskulární rezistencí. Zmíněný stav může být součástí systémové zánetové odpovědi organismu na stresovou situaci, ale u těchto nemocných byla také zjištěna nízká hladina vazopresinu. Byla proto vyslovena hypotéza, že se jedná o již zmíněnou relativní vazopresinovou deficienci. Ohroženi jsou především pacienti s nízkou ejekční frakcí levé komory chronicky léčení ACE inhibitory. Infuze vazopresinu suplementuje chybějící hormon a umožní snížit dávku či zcela vysadit současně podávaný noradrenalin [12].

Portální hypertenze

Terlipressin a o něco méně i vazopresin snižují svým účinkem na V1 receptory krevní průtok portálním řečištěm a tím také tlak ve všech jeho částech, včetně jícnových varixů. Také proto je terlipressin, v dávce 1–2 mg nitrožilně po 6–12 hodinách, používán k léčbě jejich krvácení u pacientů s portální hypertenzí. Významně zmírňuje hyperdynamickou portální cirkulaci u nemocných s jaterní cirhózou a má příznivé účinky u pacientů s hrozícím hepatorenálním syndromem, u kterých může eliminovat potřebu dialýzy. I přes preferenci terlipressinu je otázka volby vazokonstriktoru v dostupné literatuře otevřená

a nepochybně jde i o jednu z možných indikací pro vazopresin [13, 14].

Dárci orgánů

Podobně účinný se ukázal být vazopresin také u hemodynamicky nestabilních dárců orgánů. U potenciálních dárců orgánů s mozkovou smrtí se někdy rozvíjí sekundární diabetes insipidus. Excesivní polyurie se v takových případech snižuje podáváním selektivního V2 agonisty desmopresinu, ale prokázalo se, že jeho prokoagulační efekt může způsobit zhoršenou funkci darovaných orgánů. V souvislosti se smrtí mozku a dochází i k poklesu systémové vaskulární rezistence. V těchto souvislostech může být vazopresin nejvhodnější medikací [15].

Kardiopulmonární resuscitace

Na základě metaanalýzy i dalších prací American Heart Association ve svých doporučeních pro kardiopulmonární resuscitaci z roku 2005 uvádějí bolusovou dávku vazopresinu 40 j jako alternativu k první či druhé dávce adrenalinu podávané v průběhu léčby komorové fibrilace/tachykardie. Zmíněné práce neprokázaly statisticky významný rozdíl mezi vazopresinem (40 j bolus) a adrenalinem (1 mg opakovaně) co do návratu spontánní cirkulace (ROSC), 24hodinového přežití či propuštění z nemocnice. V uvedených doporučeních je uvedeno (bez navržené dávky) jako potenciálně výhodné použití vazopresinu i pro další stavy se závažnou hypotenzí, jakými jsou septický či anafylaktický šok. Také European Resuscitation Council doporučil (třída IIb) vazopresin v dávce 40 j jako úvodní lék a alternativu k 1 mg adrenalinu při léčbě elektrošok-rezistentní komorové fibrilace u dospělých [16]. Na druhou stranu, neexistují dostatečná data pro podobná doporučení u kardiopulmonární resuscitaci u dětí.

ZÁVĚR

Vazopresin má svoji nezastupitelnou roli v řízení tonu cév a jeho nedostatečná hladina se významně podílí na rozvoji refrakterních šokových stavů spojených se sepsí, hemoragií a mimotělním oběhem. Jeho funkce při kontrole udržování arteriálního tlaku se zvyrazňuje ve chvílích, kdy jsou ostatní systémy blokovány, nefunkční či k udržení tlaku nestačí – například při septickém šoku nebo u refrakterní vazoparalýzy. Nízké dávky vazopresinu mohou ve zmíněných situacích účinkem synergickým s noradrenalinem přispět k normalizaci cévního tonu a obnovení perfuze vitálně důležitých orgánů. V České republice je na rozdíl od řady zemí EU, Kanady, Austrálie a Nového Zélandu

dostupný pouze na zvláštní dovoz, což jej činí pro konkrétního pacienta, nacházejícího se v danou chvíli v kritickém stavu, téměř nepoužitelným. K dispozici je u nás volně pouze jeho syntetický analog terlipressin, který je však, pro svou odlišnou farmakodynamiku, farmakokinetiku, horší řiditelnost a vyšší počet vedlejších efektů v těchto situacích méně vhodný. Proto je dosažitelnost krátkodobě působícího vazopresinu na našem trhu velmi žádoucí.

LITERATURA

1. Russel, J. A. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit. Care*, 2011, 15, p. R226.
2. Landry, D. W., Oliver, J. A. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 8, p. 588–595.
3. Leone, M., Martin, C. Vasopressor use in septic shock: an update. *Curr. Opin. Anesth.*, 2008, 21, p. 141–147.
4. Russel, J. A., Walley, K. R., Singer, J., Gordon, A. C., Hébert, P. C., Cooper, D. J. et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *NEJM*, 2008, 358, 9, p. 877–887.
5. Landoni, G., Bove, T., Szekely, A., Comis, M. et al. Reducing mortality in acute kidney injury patients: systematic review and international web-based survey. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2013, 27, 6, p. 1384–1398.
6. Gordon, A. C., Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., Ayers, D., Storms, M. M. et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med.*, 2010, 36, p. 83–91.
7. De Backer, D., Scolletta Vasopressors in shock: too early to move away from catecholamines? *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165, p. 2012–2014.
8. Jung-Joon, Cha, Chung, H., Won Yoon, Y. et al. Diverse geometric changes related to dynamic left ventricular outflow tract obstruction without overt hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Ultrasound*, 2014, 12, p. 23.
9. Anger, K. E., Szumia, P. M., Reardon, D. P., DeGrado, J. R. Early vasopressin reduces incidence of new onset arrhythmias. *J. Crit. Care*, 2014, 29, 4, p. 482–485.
10. Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.*, 2013, 39, 2, p. 165–228.
11. Serpa-Neto, A., Nassar, A. P. Jr., Cardoso, S. O. et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care*, 2012, 16, R154.
12. Kunstyr, J., Lincova, D., Mourad, M., Lips, M., Cermak, T., Kotulak, T., Blaha, J., Rubes, D., Matias, M., Stritesky, M. A retrospective analysis of Terlipressin infusion in patients with refractory hypotension after cardiac surgery. *J. Cardiovasc. Surg.*, 2008, 49, 3, p. 381–387.
13. Solanki, P., Chawla, A., Garg, R., Gupta, R., Jain, M., Sarin, S. K. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial.

J. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003, 18, p. 152–156.

14. Antonio Paulo Nassar, Jr., Queiroz Farias, A., Augusto Carneiro d' Albuquerque, L., Jose' Carrilho, F., Marcelo Sa' Malbouisson, L. Terlipressin versus Norepinephrine in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, 2014, 9, 9, e107466.

15. Plurad, D. S., Neville, A., Bongard, F., Putnam, B. Arginine vasopressin significantly increases the rate of successful organ procurement in potential donors. *Am. J. Surg.*, 2012, 204, 6, p. 856–860.

16. Aung, K., Htay, T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and metaanalysis. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, p. 17–24.

Stanovisko k registraci vazopresinu

1. Výbor ČSIM jednoznačně podporuje zahájení procesu registrace vazopresinu v České republice.
2. Současný stav vědeckého poznání umožňuje považovat vazopresin za farmakum volby ve vybraných klinických situacích.

20. 4. 2015

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM
předseda výboru ČSIM

Autoři nedeklarují konflikt zájmů.

Do redakce došlo dne 13. 5. 2015.

Do tisku přijato dne 13. 5. 2015.

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC
KARIM VFN
U Nemocnice 2
120 00 Praha 2
e-mail: martin.balik@vfn.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Platinový partner:

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

**FRESENIUS
KABI**

abbvie

Zlatý partner:

MSD

COVIDIEN
positive results for life

Stříbrný partner:

Teleflex®

WWW.CSARIM.CZ