

# TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

## Vazopresinas hemodinamikos sutrikimams gydyti

Dalia Adukauskienė, Edmundas Širvinskas<sup>1</sup>, Egidijus Kėvelaitis<sup>2</sup>

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika, <sup>1</sup>Biomedicininis tyrimų instituto Intensyviosios terapijos ir kraujotakos tyrimų laboratorija, <sup>2</sup>Fiziologijos katedra

**Raktažodžiai:** vazopresinas, vazopresino receptoriai, vazodilatacinis šokas, sepsinis šokas, gaivinimas.

**Santrauka.** Vazopresinas yra devynių aminorūgščių peptidas, kuris gaminamas pogumburio magnoceliulinių neuronų ir išskiriamas užpakalinės hipofizės liaukos dalies. Vazopresino pagrindinė fiziologinė funkcija – skysčių homeostazė. Šiame straipsnyje aptariama vazopresino receptorių klasifikacija: V1 kraujagyslių receptoriai, V2 inkstų, V3 hipofizės, oksitocino ir purinerginiai receptoriai bei vazopresino poveikis kraujagyslių lygiesiems raumenims, širdžiai, inkstams. Mirštamumas, esant vazodilataciniam, pvz., sepsiniam šokui, yra didelis. Vazopresino vartojimas – tai alternatyvus vaistas gydant atsparų įprastiniams vaistams sepsinį šoką. Gydytas vazopresinu siejamas su geresne sepsinio šoko baigtimi. Jis vartotinas ir suaugusiųjų gaivinimui, įvykus skilvelių virpėjimui, bei skilvelių tachikardijai be pulso, kai epinefrinas neveiksmingas.

### Įvadas

Mirštamumas nuo vazodilatacinio (distribucinio) šoko didelis, pastarųjų penkerių metų tyrimų duomenimis, siekia 30–87 proc. (1). Gydomo taktika – šalinti pagrindinę priežastį bei palaikyti gyvybiškai svarbių organų perfuziją, papildyti cirkuliuojantį tūrį ir skirti vazopresorius (2–4). Dažniausiai vartojami vazopresoriai – katecholaminai. Ligoniai, kurių jautrumas katecholamininiams vazopresoriams sumažėjęs, pvz., dėl tachifilaksijos, gydomi didesnėmis jų dozėmis, todėl dėl katecholaminų toksiskumo padidėja nepageidaujamų reiškinių (1, 5). Mirštamumas didelis, o alternatyvų nedaug (6). Viena jų – vazopresino vartojimas.

Šoko metu vazopresino koncentracija serume padidėja 20–200 kartų (7). Šis kiekis, būdamas didesnis už fiziologinį, sukelia vazokonstrikciją, padeda išlaikyti organų perfuziją. Šoko būklei užsitęsus, vazopresino sumažėja (galbūt dėl jo atsargų sunaudojimo), todėl hipotenzija tampa atspari (refrakteriška) vazopresinui. Paradoksalu, tačiau vazopresinas, skirtingai nuo kitų vazokonstriktorių, kai kurias kraujagysles gali išplėsti (7).

### Vazopresino struktūra, sintezės vieta ir išsiskyrimas

Fiziologinė hipofizės liaukos reikšmė 1895 m. buvo aprašyta pirmą kartą. 1898 m. pateikti duomenys

apie hipofizės ekstrakto vazokonstriktinį poveikį. 1951 m. paskelbta apie išskirtą iš hipofizės arginino vazopresiną, o pirmasis jo sintetinis preparatas sukurta 1954 m. Arginino vazopresinas klinikinėje praktikoje pradėtas vartoti 1955 m. necukriniam diabetui gydyti, ir tai beveik pusę amžiaus buvo vienintelė jo vartojimo sritis (5, 7).

Struktūriškai arginino vazopresinas – tai devynių aminorūgščių peptidas su disulfidiniu tiltu tarp dviejų cisteino aminorūgščių, kurį gamina magnoceliuliniai neuronai pogumburio viršreginiame (lot. *nucleus supraopticus*) ir skilvelio pakraščio (lot. *nucleus paraventricularis*) branduoliuose. Jis pernešamas aksonais supraoptiniu–hipofizės laidu į užpakalinę hipofizės liaukos dalį, kur kaupiasi granulėse ir išskiriamas į kraują. Jis dar vadinamas antidiureziniu hormonu (ADH) (8).

Oksitocinas, kurį taip pat gamina pogumburio neuronai ir išskiria į kraują užpakalinė hipofizės dalis, skiriasi nuo vazopresino tik viena aminorūgštimi, tačiau fiziologinis šių hormonų veikimas yra labai skirtingas. Vazopresinas dalyvauja osmosinėje ir skysčių tūrio homeostazėje, o oksitocinas yra svarbus nėštumui, laktacijai ir seksualumui (8–10).

### Vazopresino receptoriai ir veikimas

Vazopresino poveikis pasireiškia per specifinius

receptoriaus, susijusius su G baltymais. Šiuo metu iš-tirtos penkios šių receptorių rūšys, todėl ir vazopresino poveikis labai polimorfiškas (7). Vazopresino sąveika su receptoriais vyksta per antrinius signalo perdaviklius, savitus kiekvienam receptoriui. Šiuo metu guanino nukleotidą surišančių baltymų (G baltymų) receptoriai, kurie jautrūs vazopresinui, yra klasifikuojami į V1 – kraujagyslių receptoriaus (V1R), V2 – inkstų (V2R), V3 – hipofizės (V3R), oksitocino (OTR) ir purinerginius receptoriaus (P2R) (7).

Vazopresino poveikis vyksta tokiu pačiu mechanizmu kaip ir kitų ekstraląstelių medžiagų: hormonų (gliukagono, epinefrino), neurotransmiterių (acetilcholino, dopamino, serotoninino) bei chemokino (interleukinas 8). Šios medžiagos veikia specifinius G baltymus per skirtingas receptorių rūšis (7).

V1R, kurie dar vadinami V1a receptoriais, aptinkami kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse, taip pat širdies miocituose, smegenyse, sėklidėse, viršutiniuose simpatiniuose kaklo mazguose, kepenyse, inkstų šerdyje, trombocituose. Stimuliuojant V1R, skatinamas viduląstelinės kalcio jonų koncentracijos didėjimas susidarant inozitoltrifosfatui ( $IP_3$ ), todėl vyksta vazokonstrikcija, trombocitų agregacija (5, 7).

Inkstų kamuolėlius (glomerulus) vazopresinas veikia selektyviai siaurindamas eferentines arterioles, bet ne aferentines (katecholamininiai vazopresoriai šiuo selektyvumu nepasižymi), todėl intensyvėja glomerulų filtracija. Tai skatina paradoksinį diurezės gausėjimą, kai vazopresinas, t. y. antidiurezinis hormonas, skiriamas vazodilaciniam šokui gydyti (7).

Gerai žinomas antidiurezinis vazopresino poveikis vyksta per V2R. Vandens pašalinimas per inkstus skatinamas didinant inkstų surenkamųjų vamzdelių ir latakėlių pralaidumą vandeniui, aktyvuojant ciklinį adenosinmonofosfatą (cAMP). Anksčiau manyta, jog V2R esama ir endotelyje, ir kepenyse, tačiau pastaruoju metu nustatyti V2R, esantys tik inkstų surenkamuosiuose vamzdeliuose (5).

V3R, kurie dar vadinami V1b receptoriais, aptikti hipofizėje ir skatina adrenokortikotropinio hormono išsiskyrimą (5, 7).

OTR – tai neselektyvūs vazopresino receptoriai, turintys vienodą afinitetą tiek vazopresinui, tiek ir oksitocinui. Jie išsidėstę reprodukcinės sistemos organuose (miometriume ir mioepitelinėse krūtų ląstelėse), kraujagyslių endotelyje, kur dalyvauja su azoto oksidu (NO) susijusioje vazodilacijoje (11, 12). Jų aptikta ir širdyje. Stimuliuojant juos, išskiriamas prieširdžių natriurezinis peptidas, reguliuojantis arterinį kraujo spaudimą (AKS) bei ląstelių augimą (7).

P2R – naujai atrasta vazopresino receptorių klasė (7). Iš pažeistų ląstelių bei trombocitų atsipalaidavusį adenosintrifosfatą (ATF) prijungia endotelio P2R – taip skatinama prostaciklinų ir azoto oksido sintezė, taigi, vyksta vazodilatacija. Purinerginiai receptoriai svarbūs ir širdies kontraktiškumui. ATF, atsipalaidavęs iš endotelio ląstelių, trombocitų bei pažeisto miokardo, aktyvuoja P2R, miocituose gausėja kalcio ir didėja jų susitraukimas. ATF taip pat atsipalaiduoja iš simpatinių nervų galūnėlių ir veikia sinergistiškai su beta adrenerginėmis medžiagomis, didindamas miokardo kontraktiškumą (7), tačiau priešingai beta adrenerginėms medžiagoms vazopresino inotropinis poveikis nesusijęs su teigiamu chronotropiniu veikimu (10). Todėl manoma, jog P2R agonistų didinamas kontraktiškumas nesusijęs su padidėjusiu deguonies poreikiu miokarde, kaip esti padidėjęs širdies dažniui ir kontraktiškumui, veikiant beta adrenerginėms medžiagoms (13).

Pagrindinė fiziologinė vazopresino funkcija – tai skysčių homeostazė per centrinės nervų sistemos osmoreceptorius. Pirminis stimulus vazopresinui išsiskirti yra padidėjęs plazmos osmoliariškumas. Kiti stimulai, galintys padidinti vazopresino išsiskyrimą, yra hipovolemija, hipotenzija, pykinimas, skausmas ir hipoksija (5).

### Vazopresino vartojimas gydymui

Labiausiai ištirtinėta vazopresino funkcija yra jo dalyvavimas vandens homeostazėje, jis plačiausiai vartojamas necukriniam diabetui gydyti. Be to, jis gali būti vartojamas ruošiant pilvo organų rentgenografijai bei esant pooperacinei žarnyno atonijai (5).

Dėl agonistinio poveikio žarnyno pasaito V1 receptoriams vazopresinas imtas vartoti kaip konservatyvus pasirinkimo vaistas, esant kraujavimui iš skrandžio bei stemplės varikozinių venų (10, 14). Kraujavimui gydyti vazopresinas tinkamas ir dėl jo poveikio trombocitų funkcijai.

Pastaraisiais metais atlikta keletas eksperimentinių bei klinikinių studijų, tyrusių vazopresino poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai kardiogeninio bei sepsinio šoko metu (15–18).

Sepsinis šokas (SŠ) apibūdinamas kaip ryški arteriolių ir venų vazodilatacija, dėl kurios mažėja AKS (19–21). Nors refleksiškai didėja širdies dažnis bei širdies indeksas (ŠI), kraujotaka įvairiuose audiniuose esti sutrikusi, prasideda audinių hipoperfuzija ir hipoksija, dauginės organų disfunkcijos sindromas (DODS), netgi ištinka mirtis. SŠ išlieka dažna sergamumo ir mirštamumo priežastimi intensyviosios terapijos sky-

riuose. Be antibiotikų terapijos labai aktualus pakankamas gyvybinių organų funkcijų palaikymas, siekiant užtikrinti audinių perfuziją ir oksigenaciją (22). Periferinių kraujagyslių pasipriešinimo ir sisteminio AKS didinimui skiriama nuolatinė katecholaminų infuzija, dažniau su vyraujančiu alfa adrenerginiu aktyvumu. Ilgainiui tokio gydymo veiksmingumas mažėja dėl adrenerginių receptorių nepakankamumo, hemodinamikos palaikymas tampa neefektyvus (19). Jau nustatyta, jog sepsinio šoko metu vazodilatacijos patogenezėje priežastinis veiksnys yra ir vazopresino nepakankamumas (9, 10, 23–25).

Vazopresinas sukelia vazokonstrikciją (V1 receptoriai) per fosfolipazę bei  $\text{Ca}^{2+}$  jonų atsipalaidavimą iš viduląstelių atsargų, blokuoja nuo ATF priklausomus  $\text{K}^+$  kanalus, slopindamas lygiųjų raumenų atsipalaidavimą. Priešingai nei katecholaminai vazopresino veikimas sepsio metu nesutrunka, todėl jis veiksmingas gydant ir katecholaminams atsparią hipotenziją (16, 17, 23). Skirtingai nei sveikiems žmonėms, kuriems vazopresinas AKS nedidina, ligoniai, ištikti sepsinio šoko, labai jautriai reaguoja į mažas vazopresino dozes – vazoplegija praeina nuo vazopresino infuzijos vos 0,04 VV/min. Ši vazopresino dozė efektyviai didina AKS ir stabilizuoja hemodinamiką ligoniams, ištiktiems vazodilatacinio šoko ir po kardiotoomijos (17). Klinikinėje praktikoje vartojant vazopresiną, tachifilaksijos nepastebėta, priešingai nei vartojant standartinius katecholaminus, pvz., norepinefriną (tachifilaksija – greitas ir trumpalaikis reakcijos į kai kurių farmakologinių preparatų pakartotinį poveikį susilpnėjimas arba išnykimas). Šis įdomus ir kliniškai palankus vazopresino fenomenas apibrėžiamas kaip padidėjęs V1 receptorių jautrumas egzogeniniam vazopresinui dėl vazopresino trūkumo sepsinio šoko metu (1, 20). Ypač sumažėjusi vazopresino plazmos koncentracija sepsio metu siejama su padidėjusia kraujagyslių endotelio azoto oksido (NO) sekrecija užpakalinėje hipofizės dalyje, kuri gali slopinti vazopresino gamybą. Be to, pradinėje SŠ stadijoje vazopresino atsargos gali būti greitai sunaudotos, o didelė norepinefrino koncentracija dar ir slopina vazopresino atsipalaidavimą iš supraoptinių neuronų (10).

Sepsinio šoko metu vazopresinas gali padidinti AKS ne tik dėl to, kad kraujagyslių jautrumas jam didesnis nei norepinefrinui, bet ir dėl tuomet esančio kraujagyslių autonominio nepakankamumo bei barorefleksiskai valdomo sisteminės kraujotakos nepakankamumo (10, 26). Kadangi sutrikęs kraujagyslių tonuso reaktyvumas sepsio metu trikdo hemodinamiką

ir komplikuoja jos palaikymą, padidėjęs jautrumas vazopresinui yra neabejotinai vertingas sėkmingo gydymo aspektas (23). Paskelbta duomenų, jog tiek sepsinio, tiek ir kardiogeninio šoko metu gydymą tradiciniais katecholamininiais vazopresoriais galima nutraukti pavartojus vazopresiną (27, 28).

Naujausių tyrimų duomenimis, sepsinio šoko gydymui V1 agonistai gali būti racionaliai parinkti vazopresoriai, tačiau būtina įvertinti ir jų sukeliamus pavojus. Ryški vazokonstrikcija gali kilti ne tik sisteminėje ir plaučių kraujotakoje, bet ir mikrocirkuliacijoje, todėl gali pablogėti audinių aprūpinimas deguonimi. Dėl to gali įvykti audinių pažeidimas, skatinantis sisteminę uždegiminę reakciją (10). Kadangi V1 receptorių afinitetas vazopresinui labai ryškus, dozavimo aktualumas siejamas su nekontroliuojamos hipertenzijos bei vainikinės išemijos rizika (16) ir nuo dozės priklausomu ŠI mažėjimu (29). Titruojama infuzija rekomenduojama kaip saugiausia dozavimo technika (10, 23).

Kitas nepageidaujamas vazopresino poveikis – gali blogėti organų aprūpinimas krauju, kai metaboliniai organizmo poreikiai labai padidėję (18). Organų hipoperfuzija gali skatinti ydingą sepsio patogenezės kaskadą, todėl ypač svarbūs aspektai yra jos prevencija bei gydymas (30). Taigi, hipoperfuzijos prevencijai, gydant vazopresinu, būtina adekvati cirkuliuojančio kraujo tūrio korekcija (30).

Sunkiu sepsiu sergantiems ligoniams, kai pablogėja baroreceptinis refleksas, reguliuojantis širdies dažnį ir vidutinį arterinį kraujospūdį, mažų vazopresino dozių infuzija padidina sisteminį kraujospūdį, nemažindama ŠI (18, 19). Dar nepakanka įrodymų, ar toks vazopresino vartojimas mažina mirštamumą, nors jau paskelbta duomenų apie tai, kad vazopresinas vartojamas sepsiniam šokui gydyti, greičiau stabilizuoja hemodinamiką ir mažina mirštamumą (14). Vertinant nepageidaujamų reiškinių riziką, dar nežinoma, kaip vazopresino dozės  $>0,04$  VV/min. veikia dešiniojo skilvelio funkciją (30).

Sepsiu sergančiųjų išgyvenimas E. Rivers ir jo kolegų studijos duomenimis, siejamas su deguonies tiekimo/sunaudojimo pusiausvyra (31). Hiperdinaminės endotoksemijos sukeltos hipotenzijos metu eksperimentiniuose tyrimuose vazopresinas sumažino ne tik sisteminį deguonies tiekimą ( $\text{DO}_2$ ), bet ir deguonies sunaudojimą ( $\text{VO}_2$ ) (29, 32).  $\text{VO}_2$  sumažėjimas gali būti dėl sumažėjusio deguonies tiekimo (sisteminis  $\text{VO}_2$  tampa priklausomu nuo  $\text{DO}_2$ ) šiam sumažėjus žemiau kritinės ribos (10). Ši tendencija susijusi su tam tikru audinių išemijos laipsniu, dėl to turi padidėti ir laktatų koncentracija. Kadangi vazopresino studijos

nenustatė laktatų koncentracijos pokyčių, teigiama, jog sisteminio  $\text{DO}_2$  sumažėjimas visgi nepasiekia tos ribos, kai yra didelio laipsnio audinių išemija (10). Kita vertus, mikroregioninę išemiją gali maskuoti pokapiliarinė vazokonstrikcija, todėl sisteminėje kraujotakoje ir neatsiranda daugiau laktatų. Be to, V1 agonistai patys (lot. *per se*) sukelia priešūždegiminį poveikį, todėl mažėja ir deguonies poreikis audiniuose. V1 agonistai skatina katecholaminų išsiskyrimą iš adrenerginių nervų galūnėlių ir adrenomedulinų ląstelių (33), todėl įmanoma, jog vazopresino analogų priešūždegiminis poveikis yra kaip antrinis – reakcija į padidėjusią norepinefrino plazmos koncentraciją. Atsakyti į klausimą, ar vazopresinas tikrai turi įtaką deguonies poreikiui audiniuose, reikalingi papildomi tyrimai.

Dėl sisteminės uždegiminės reakcijos dažnai kyla plaučių arterinė hipertenzija (34). Naujausių tyrimų (10, 32, 33) duomenimis, vazopresinas, skiriamas tiek injekcijos, tiek infuzijos būdu, gali padidinti vazopresiną poveikį plaučiams. V1 agonistų vartojimas, gydant sepsį, gali būti ribojamas būtent dėl plaučių kraujagyslių pasipriešinimo didinimo, nors plaučių arterijų slėgį galima sumažinti ir kitokiomis papildomomis priemonėmis, pvz., dopeksaminu. Tačiau 2004 m. C. L. Holmes paskelbti duomenys rodo, jog mažos ( $\leq 0,04$  VV/min.) vazopresino dozės nedidina plaučių arterinės hipertenzijos ir yra pasirinkimo vaistas ligoniams, sergantiems plaučių arterine hipertenzija (13).

Taigi, pagrindinė dilema, vartojant vazopresiną, yra ta, jog efektyvus poveikis sistemei hemodinamai nebūtinai sietinas su palankiu poveikiu organams bei mikrocirkuliacijai. Nors akivaizdu, jog ryški hipotenzija sukelia organų hipoperfuziją, negalima teigti, jog kraujospūdžio padidėjimas būtinai susijęs su organų perfuzijos pagerėjimu. Gali būti, kad įtekančių arteriolių ryškios vazokonstrikcijos sąskaita padidėja AKS, tačiau organų perfuzija nuo to tik blogėja (9).

Vazopresino poveikio kraujotakai išsami analizė sudėtinga ir dėl to, jog kraujagyslės daug kartų šakojasi, jų elastingumas labai įvairus ir sunkiai nusakomas, be to, kraujas nėra homogeninis tirpalas. Žinoma, jog sisteminis AKS priklauso nuo sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo ir širdies minutinio tūrio (35), todėl akivaizdu, jog vazopresino sukeliamas kraujospūdžio padidėjimas sietinas su sisteminiu kraujagyslių pasipriešinimo didinimu (10, 36). Sisteminis pasipriešinimas – tai visų kraujagyslių pasipriešinimo suma. Tėkmės pasipriešinimas priklauso nuo kraujagyslių spindžio ir skysčio (kraujo) pobūdžio (klampumo). Mikrocirkuliacija – tai smulkiausio spindžio kraujagyslės ir būtent šios kraujagyslės reikšmingiausios

sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indekse, o net nežymūs spindžio pokyčiai žymiai keičia perfuziją. Kadangi vazopresinas yra stiprus vazokonstriktorius, o sepsio metu V1 receptoriai yra ypač jautrūs, akivaizdu, jog vazopresinas gali pabloginti žarnyno mikrocirkuliaciją – tai įrodė ir M. Westphal tyrimas (29). Jo duomenimis, skiriant vazopresiną, kapiliarinė perfuzija sumažėjo 25–30 proc., nors galinių (terminalinių) arteriolių diametras liko nepakitęs. Tai buvo susieta su didele vazoaktyvia vazopresino doze (0,06 VV/min.) ir viršfiziologine vazopresino koncentracija plazmoje.

Manoma, jog sisteminio AKS padidėjimą sukelia vazopresino poveikis stambesnėms arteriolėms ar arterijoms, bet ne jo tiesioginis poveikis mikrocirkuliacijai, o žarnyno mikrocirkuliacijos blogėjimas priklauso nuo vazopresino dozės (10). Žarnyno perfuzijos mažėjimas gali didinti jo pažeidžiamumą bei bakterijų patekimo riziką, todėl tai gali skatinti ydingą sepsinio uždegimo kaskadą (36).

Taigi, organizmo skysčių osmosinio slėgio ir tūrio homeostazei palaikyti bei reguliuoti vazopresinui priskiriamas pagrindinis vaidmuo (8). Sepsio metu vazopresino koncentracija plazmoje nepakankama, todėl jo papildymas yra racionalus. Kadangi AKS palaikymui sepsio metu, skiriant vazopresino infuziją, gali padidėti žarnyno gleivinės išemija, kliniškai aktualu tik papildyti jo sunaudotas atsargas. Klinikinėje praktikoje vazopresino dozė 0,01–0,04 VV/min. yra adekvati norint padidinti sumažėjusį AKS ir pagerinti inkstų funkciją be aiškių nepageidaujamų reiškinių (23, 37). Šią nuomonę palaiko ir pastarųjų metų didelės apimties tyrimai su gyvūnais, atlikti Q. Sun su kolegomis. Jų duomenimis, skiriant 0,02 VV/min. vazopresino infuziją peritonitu sergančioms avims, ne tik pagerino hemodinamiką ir inkstų perfuziją, bet ir sumažino laktatų koncentraciją sisteminėje bei žarnyno kraujotakoje, palyginus su kontroline grupe, gydyta norepinefrinu (18). Be to, mažų vazopresino dozių infuzija sukelia mažesnę audinių pažeidimą ir ilgina išgyvenimą (18). Kadangi vazopresino dozė didesnė nei 0,04 VV/min. sukelia pernelyg ryškią vazokonstrikciją, ji nevartotina.

Vazopresinas naudingas ne tik kaip vazopresorius, bet ir kaip hormonų papildymas sergantiesiems sepsiniu šoku (14, 38). Kad ši substitucinė terapija būtų saugi, svarbu kontroliuoti vazopresino plazmos koncentraciją titruojant vazopresiną iki 20–30 pg/ml. Skiriant vazopresino 0,01–0,04 VV/min., didėja jo koncentracija plazmoje, ir tai siejama su mažesniu kitų vazopresorių poreikiu, be to, vazopresinas labiau nei

epinefrinas skatina kraujotakos persiskirstymą į gyvybinius organus (39). Deja, dažniausiai vaistas skiriamas fiksuota doze neatsižvelgiant ir į paciento kūno masę. Planuojama naudoti tikslus protokolus atsižvelgiant į paciento kūno masę, ūgį, lytį ir taip optimizuoti vazopresino substitucinę terapiją. Tai ypač aktualu įtarus sepsį, kai hipotenzijos priežastis yra vazopresino trūkumas ir ankstyvas jo papildymas gali būti kliniškai reikšmingas gydant hemodinamikos sutrikimus (10, 19).

Tais atvejais, kai vazopresino vartojimo metu blogėja sisteminė kraujotaka, nepageidaujamų reiškinių prevencijai gali būti naudinga vienu metu skirti ir beta adrenerginių savybių turinčių vaistų. Tai įrodė tyrimai su gyvūnais, kuriems skiriant vazopresiną su norepinefrinu (29) arba dobutaminu (32), ne tik išvengta vazopresino sukeltos ŠI ir  $\text{DO}_2$  pablogėjimo, bet ir poveikio perfuzijos slėgiui (10).

Pastebėta, jog ne visi pacientai, gydant sepsinį šoką, reaguoja į vazopresiną. Tiems, kurie nereagavo į vazopresiną, nustatytas didesnis balų skaičius pagal APACHE II skalę ir teigiama hemokultūra bei didesnis mirštamumas (81 proc. prieš 41 proc.). Reakcija pasireiškė vos pradėjus vazopresino infuziją, didžiausia – per pirmąsias 24 gydymo vazopresinu valandas (40).

Gydant svarbiausia nepakenkti (lot. *lex suprema non nocere*), todėl pagrindinė vazodilacinio šoko gydymo sąlyga išlieka ankstyva intensyvi infuzinė terapija be vazopresorių, kurie galėtų pabloginti tolesnį kraujo persiskirstymą ir audinių oksigenaciją (31). Kita vertus, mažos ( $\leq 0,04$  VV/min.) vazopresino dozės gali padėti sunormalizuoti hormonų pusiausvyrą ir galutinai stabilizuoti širdies ir kraujagyslių sistemos funkciją, gerinant SŠ baigtį (10). Kol tai patvirtins ir daugiau randomizuotų kontroliuojamų tyrimų, gydytojai šį vaistą turėtų skirti  $\leq 0,03$  VV/min., jei gydant sepsinį šoką, reakcija į 1 ar 2 vazopresorius yra nepakankama, ar kaip būdą sumažinti jų dozę (41–43).

Tyrinėtas vazopresino poveikis gydant hipotenziją indukcinės anestezijos metu ligoniams, nuolat vartojantiems angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius. Hemodinamika stabilizuota efektyviai, o gydymo trukmė intensyviosios terapijos skyriuje nustatyta trumpesnė (2).

Naujausi tyrinėjimai patvirtina, jog vazopresinas gali būti vartojamas širdies sustojimui gydyti. Amerikos širdies asociacija (AHA) ir Europos gaivinimo konsultatas (ERC) modifikavo skilvelių virpėjimo ir skilvelių tachikardijos be pulso gydymo nuorodas. Vazopresinas įvertintas kaip „tinkamas, saugus ir galimai

naudingas“ IIb klasės vaistas šioms aritmijoms gydyti, tačiau jis nerekomenduojamas vaikams (poveikis neištirtas), taip pat gydant asistoliją bei elektromechaninę disociaciją (5, 39). 1996 m. pastebėta, jog atgaivintų žmonių kraujyje aptinkama žymiai didesnė vazopresino koncentracija nei mirusiųjų (5). Kadangi epinefrino, kaip pirmojo pasirinkimo vaisto, gydant skilvelių virpėjimą bei refrakterišką skilvelių tachikardiją, vartojimas buvo siejamas su miokardo disfunkcija atgaivinus, tyrėjai ieškojo veiksmingesnių medikamentų. Siekta nustatyti, ar dirbtinai padidinta vazopresino koncentracija serume galėtų pagerinti atgaivinimo rezultatus. K. H. Lindner ir kt. 1996 m. pirmieji skyrė vazopresiną aštuoniems ligoniams, nesėkmingai gaivintiems bent 12 min., kuriems buvo skirta epinefrino (13 mg). 40 VV vazopresino injekcija atkūrė kraujotaką visiems aštuoniems ligoniams, „jie išgyveno be neurologinių problemų“ (5).

Kelios mažesnės studijos (D. C. Morris 1997, K. H. Lindner 1997, I. G. Stiell 2001) ir didžiausia apimtimi (1186 ligoniai) V. Wenzel (2002) randomizuota dvigubai akla prospektyvioji studija lygino epinefrino ir vazopresino vartojimo gaivinant baigtis (44). Tyrėjai vartojo skirtingą vazopresino dozuotę (40 VV arba dukart po 40 VV), papildomai skyrė epinefriną įvairia doze arba jo neskyrė, įvertino aritmijų rūšį ir gretutines ligas arba jų nepaisė, studijų išvados skirtingos, todėl jų rezultatus lyginti sudėtinga (5). Visgi vazopresino skyrimas gaivinimo metu prigijo, nors ir nepranoko epinefrino vartojimo baigčių. Taigi, 40 VV vazopresino dozė pripažinta tinkama gaivinant suaugusius ligonius, išiktus skilvelių virpėjimo bei skilvelių tachikardijos be pulso, kai gydymas epinefrinu buvo neveiksmingas (5, 44).

### Išvados

Vazopresinas rekomenduojamas suaugusiųjų sepsiniam šokui gydyti, kai hipovolemijos korekcija infuzine terapija bei vazodilatacijos korekcija vazopresoriais nepanaikina hipotenzijos ir audinių hipoperfuzijos. Jis papildoma sepsinio šoko metu greitai išsenkantis vazopresino atsargas, todėl pagerėja reakcija į vazopresorius, koreguojama hipotenzija. Skiriant 0,01–0,04 VV/min., gerėja išgyvenimas, o didesnės dozės sukelia pernelyg ryškią vazokonstrikciją, blogina žarnyno ir širdies vainikinę kraujotaką, mažina širdies indeksą.

Vienkartinė 40 VV vazopresino dozė veiksminga gaivinant suaugusiuosius, išiktus skilvelių virpėjimo ar tachikardijos be pulso, jei epinefrinas neveiksmingas.

## Vasopressin for treatment of hemodynamic disorders

Dalia Adukauskienė, Edmundas Širvinskas<sup>1</sup>, Egidijus Kėvelaitis<sup>2</sup>

*Clinic of Intensive Therapy, <sup>1</sup>Laboratory of Intensive Therapy and Investigations of Hemodynamics, Institute for Biomedical Research, <sup>2</sup>Department of Physiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania*

**Key words:** vasopressin; vasopressin receptors; vasodilatory shock; septic shock; resuscitation.

**Summary.** Vasopressin is a 9-amino acid peptide synthesized by magnocellular neurons of the hypothalamus and released from posterior pituitary gland. The primary physiological role of vasopressin is the maintenance of fluid homeostasis. In this review, the classification of vasopressin receptors, namely V1 vascular, V2 renal, V3 pituitary, oxytocin receptors, and purinergic receptors, and the effects of vasopressin on vascular smooth muscles, the heart, and the kidneys are discussed. Mortality rates of vasodilatory (or distributive), for example septic shock, are high. The use of vasopressin is an alternative therapy for vasodilatory shock with better outcome. Vasopressin is effective in resuscitation of adults after ventricular fibrillation or pulseless tachycardia, when epinephrine is not effective.

Correspondence to D. Adukauskienė, Clinic of Intensive Therapy, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: daliaadu@gmail.com

### Literatūra

- Dellinger Ph. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(3):946-55.
- Finney SJ, Evans TW. Emerging therapies in severe sepsis. *Thorax* 2002;57(Suppl 2):ii8-14.
- Kuhl DA. Current strategies for managing the patient with sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:S9-13.
- Sessler CN, Shepherd W. New concepts in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:465-72.
- Dyke PC, Tobias YD. Vasopressin: applications in clinical practice. *J Int Care Med* 2004;19(4):220-8.
- Jindal N, Hallenberg SM, Dellinger RP. Pharmacologic issues in the management of septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:233-79.
- Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Crit Care* 2003;7(6):427-34.
- Kėvelaitis E, Iller M, Hultborn H, editors. *Žmogaus fiziologija. (Human physiology.). Antroji pataisyta ir papildyta laida. (Second revised and updated edition.)* Kaunas: KMU; 2006.
- Holmes CL, Patel BM, Russel JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989-1002.
- Westphal M, Ertmer C, Bone HG. Role of vasopressin and terlipressin in the setting of systemic inflammation. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer; 2004. p. 193-205.
- Stankevičius E, Kėvelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. Azoto oksido ir kitų endotelio išskiriamų medžiagų svarba. (Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39:333-41.
- Arzumanian V, Stankevičius E, Laukevičienė A, Kėvelaitis E. Azoto oksido sintezė ir veikimo mechanizmai ląstelėse. (Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39:535-41.
- Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care* 2004;8(1):15-23.
- Maier-Hellman A, Burgard G. New therapeutic approaches in the treatment of shock: hypertonic hyperoncotic solutions and vasopressin. *Internist (Berl)* 2004;45(3):305-14.
- Argenziano M, Choudhri AF, Oz M, Rose EA, Smith CR, Landry DV. A prospective randomised trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricle assist device placement. *Circulation* 1997;96:II-286-90.
- Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective randomised, controlled study. *Circulation* 2003;107:2313-9.
- Dunser MW, Mayr AY, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001;93:7-13.
- Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen DN, Tu Z, Nagy N, Hoang AD, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:481-7.
- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Eng J Med* 2001;23:588-95.
- Llewelyn M, Cohen J. New insights into the pathogenesis and therapy of sepsis and septic shock. *Curr Clin Top Infect Dis* 2001;21:148-71.
- Mackenzie IMJ. The haemodynamics of human septic shock. *Anaesthesia* 2001;56:130-44.
- Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:80-92.
- Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1276-91.
- Reid IA. Rise of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1108-10.
- Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:497-500.
- Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1231-4.

27. Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47: 699-705.
28. Morales MD, Madigan J, Cullinane S, Chen J, Heath M, Oz M, et al. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 1999;100: 226-9.
29. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW, Ball C, Van Aken HC, Borgulya R, et al. Effects on titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2003;31:1502-8.
30. Leather HA, Segers P, Berends N, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002;30:2548-52.
31. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
32. Ertmer C, Morelli A, Bone HG, Stubbe HD, Schepers R, Van Aken HC, et al. Dobutamine reverses the vasopressin-associated impairment in cardiac index and systemic oxygen supply in ovine endotoxemia. *Crit Care* 2006;10:R144.
33. Segarra G, Medina P, Domenech C, Vila JM, Martinez-Leon JB, Aldasoro M, et al. Role of vasopressin on adrenergic neurotransmission in human penile blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1315-20.
34. Reingardienė D. Plaučių arterinė hipertenzija. (Pulmonary arterial hypertension.) *Medicina (Kaunas)* 2007;43:978-94.
35. Širvinskas E, Kėvelaitis E, Vaškelytė J, Petraitienė B. Hemodinamikos rodikliai ir jų klinikinė reikšmė. (Hemodynamic parameters and their clinical importance.) *Kaunas: KMU; 2005.*
36. Vincent JL. The International Sepsis Forum's frontiers in sepsis: high cardiac output should be maintained in severe sepsis. *Crit Care* 2003;7:276-8.
37. Patel BM, Chittok DR, Russel JA, Walley KR. Beneficial effect of short term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82.
38. Vincent JL. Endocrine support in the critically ill. *Crit Care Med* 2002;30:702.
39. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanese J, Martin C. Clinical review: vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care* 2005;9:212-22.
40. Ngan S, George L, Amchentsev A, Saleh A, Raoof S. Vasopressin in septic shock: is it good for every patient? *Chest* 2006;130(4):150S.
41. Gilligan P, Jennings P, Cooper J, Hegarty D, Lee J, Khan A, et al. Socrates episode II (synopsis of Cochrane Reviews applicable to emergency services episode II) return to the series. *Emerg Med J* 2007;34:37-9.
42. Müllner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003709.
43. Obritsch MD, Jung R, Fish ND, MacLaren R. Effects of continuous vasopressin infusion in patients with septic shock. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004;38(7):1117-22.
44. Wenzel V, Lindner KH. Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation: laboratory evidence, clinical experience and recommendations and a view to the future. *Crit Care Med* 2002;30(4 Suppl):S157-61.

*Straipsnis gautas 2007 06 04, priimtas 2008 02 08*

*Received 4 June 2007, accepted 8 February 2008*

### Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

**Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131**

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>