

# INTENZIVNÍ MEDICÍNA

## Vazopresory v septickém šoku – pohled roku 2005

Černý V.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

### Souhrn

Vazopresory představují významnou součást léčby nemocných v septickém šoku. Současná doporučení považují noradrenalin za látku volby. U nemocných s hypotenzí, nereagující na standardní postupy (tekutiny, katecholaminy, steroidy), je podání vasopressinu/terlipressinu spojeno ve většině případů s redukcí dávky katecholaminů a zvratem hypotenze. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům by však podání vasopressinu/terlipressinu mělo být nadále považováno jako „rescue“ postup s vědomím možných rizik podání, zejména alterace mikrocirkulace v oblasti splanchniku a koronární vazokonstrikce.

**Klíčová slova:** noradrenalin – adrenalin – vasopressin – terlipressin – septický šok

### Abstract

#### Vasopressors in septic shock – 2005 update

Vasopressors represent a major part of haemodynamic management in patients with septic shock. Current recommendations mostly prefer using norepinephrine as a first line agent in this setting. In norepinephrine-resistant septic shock, administration of vasopressin or its synthetic analogue terlipressin has been shown to reverse hypotension and to decrease the dose of norepinephrine. Nonetheless, severe adverse events during vasopressin/terlipressin therapy (extensive vasoconstriction in various vascular beds, namely in the splanchnic and coronary regions) may occur. In view of these potentially harmful effects, administration of vasopressin or terlipressin should still be considered a rescue therapy rather than a routine clinical approach.

**Key words:** norepinephrine – vasopressin – terlipressin – septic shock

*Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 2, s. 82–84.*

Vazopresory představují jednu z nejčastěji používaných lékových skupin u nemocných v intenzivní péči bez ohledu na vyvolávající příčinu. Obecnou indikací (prakticky bez ohledu na základní diagnózu nemocného) je dosažení nebo udržení perfuzního tlaku jako jednoho z předpokladů dostatečné dodávky kyslíku do tkání; dostatečné doplnění objemu by mělo být základní podmínkou jejich použití. Vazopresory zvyšují střední arteriální tlak (MAP), v řadě případů rovněž zlepšují srdeční výdej mechanismem snížení poddajnosti žilního kapacitního řečiště a zvýšením venózního návratu. Optimální hodnota MAP zůstává kontroverzní otázkou a je nepravděpodobné, že by byla někdy definována. Aktuální doporučení uvádějí cílovou hodnotu MAP nad 65–70 mm Hg u nemocných v septickém šoku [1, 2]. Zvyšování hodnoty MAP vede sice ke zvýšení perfuzního tlaku tkání, ale za cenu excesivní vazokonstrikce. Přínos dosažení cílové hodnoty MAP 85 mm Hg u nemocných v septickém šoku nebyl prokázán [3].

Aktuální doporučení pro použití vazopresorů v klinické praxi lze shrnout do několika jednoduchých principů:

- Vazopresory jsou indikovány v situacích, kdy tekutiny nestačí k dosažení hemodynamických cílů terapie.

- Za vazopresor volby je převážně považován noradrenalin.
- Vždy bychom měli definovat hemodynamické cíle u daného nemocného a v pravidelných intervalech je „redefinovat“.
- Nízké dávky dopaminu nejsou doporučeny pro tzv. renální protekci.
- Přínos dosažení/udržování „vyšších“ cílových hodnot MAP není prokázán.

#### Noradrenalin

Je to látka s převážně alfa-efektem, nicméně i beta-efekt se uplatňuje. V současnosti je noradrenalin považován za „first-line“ vazopresor, nicméně na některých pracovištích nadále přetrvává přístup vyhnout se noradrenalinu „za každou cenu“; výsledky studií s noradrenalinem neprokazují opodstatněnost takového názoru [4]. Maximální dávka není definována, pokud oběh reaguje na zvyšování dávky a nemají se nežádoucí účinky zvýšené dávky (např. arytmie), pak není důvod dávkování omezovat.

#### Adrenalin

Použití adrenalinu je doporučováno u nemocných v septickém šoku, kteří jsou v hypotenzii a nereagují

na tzv. standardní postupy (tekutiny, noradrenalin, steroidy, případně inotropika). Použití adrenalinu má kromě metabolických účinků především výrazný detrimetální efekt na regionální perfuzi (mezenterické, koronární a renální řečiště). V experimentu použití adrenalinu u psů v septickém šoku zhoršuje 28denní mortalitu ve srovnání s noradrenalinem a vasopressinem, negativní vliv na mortalitu koreluje s použitou dávkou adrenalinu [5].

### Vasopressin a terlipressin

O vasopressinu a jeho analogu terlipressinu se v posledních několika letech v literatuře výrazně diskutuje a výsledky studií naznačují, že by za určitých okolností vasopressin mohl být účinným postupem zvratu hypotenze u nemocných v septickém šoku, kteří nereagují na noradrenalin, nebo u nichž je zvyšování dávky noradrenalinu provázeno závažnými nežádoucími účinky. Klinická farmakologie vasopressinu je přehledně popsána v řadě prací [6, 7, 8, 9]. Přesný mechanismus efektu vasopressinu na obnovení cévního tonu u stavů charakterizovaných areaktivitou na exogenní katecholaminy není znám, za nejpravděpodobnější efekty jsou považovány následující: působení na V1 receptory hladké svaloviny cév, modulace kalium senzitivních ATP kanálů (K-ATP, které se podílejí na vazodilataci), inhibice syntézy oxidu dusnatého a eventuálně efekt adrenergních látek. V některých částech cévního řečiště však může mít vasopressin paradoxní vazodilatační efekt, jehož vysvětlení není zcela jasné, možnou roli hraje distribuce vazopresinových receptorů. Biologický poločas vazopresinu je udáván v rozmezí 5–15 minut, je metabolizován vazopresinázou v játrech a ledvinách. Velké množství vazopresinu se nachází v trombocytech, koncentrace vazopresinu v plasmě u nemocných s deplecí trombocytů je 5–6krát nižší než u pacientů s normálním nebo zvýšeným počtem trombocytů. V intenzivní péči jsou stimuly vyplavení vazopresinu, kromě změn osmolality plasmy: hypotenze, nauzea, stres, teplota, cytokiny, endotoxin, hypoxémie. Předpokládané mechanismy účinku vazopresinu u septického šoku zahrnují:

- Relativní deficit vazopresinu v organismu (pokles hladin začíná již za 6 hodin od začátku sepse).
- Zvýšená citlivost cévní stěny na vazokonstrikční efekt vazopresinu.
- Blokáda K-ATP kanálů (regulují arteriální cévní tonus).
- Snižuje produkci NO vyvolané endotoxinem (blokáda iNOS).
- Snižuje intracelulární produkci cGMP (druhý posel pro NO).
- Zvyšuje citlivost hladké svaloviny cév na katecholaminy.
- Zvyšuje produkci kortizolu.

Vasopressin není v ČR registrován, k dispozici je analog terlipressin (Remestyp). Terlipressin představuje syntetický analog vasopressinu, který má vyšší afinitu k V1 receptorům (poměr V1/V2 účinku = 2,2 ve

srovnání s vasopressinem, kde je poměr V1/V2 = 1), a tedy je více „selektivnější“ z pohledu účinku na cévní systém. Je popisován i antipyretický efekt přes V1 receptory a protizánětlivý efekt (aktivace beta 2 receptorů). Má rovněž delší poločas (až 6 hodin) a dobu trvání účinku 2–10 hodin, ve srovnání s vasopressinem (poločas cca 6 minut a doba účinku 30–60 minut) [8, 9]. Terlipressin byl použit jako „rescue“ postup u 14 dětí se šokem nereagujícím na katecholaminy, došlo ke zlepšení oběhu a renálních funkcí [10]. Klinický efekt terlipressinu je obdobný jako u vasopressinu: zvyšuje tlak, redukuje dávku katecholaminů [11]. Retrospektivní analýza 316 pacientů hodnotila efekt podávání arginin-vasopressinu (AVP) v indikaci „advanced vasodilatory shock“ (dávka 4 jednotky/hod.); podávání AVP vedlo ke vzestupu parametrů: MAP, systémová vaskulární rezistence. Tepový objem, tepová frekvence, centrální žilní tlak, tlak v *a. pulmonalis* a dávka katecholaminů byly sníženy. Srdeční index byl snížen u 41% pacientů s AVP, nejvíce u nemocných s hyperdynamickou cirkulací. U 28,5% pacientů se zvýšily hodnoty AST a ALT, bilirubinu, u 73 % nemocných se snížil počet trombocytů. Zahájení podávání AVP před dosažením dávky noradrenalinu 0,6 µcg/kg/min může podle autorů studie zlepšit klinický výsledek [12]. Na souboru 20 nemocných v septickém šoku byl srovnáván efekt noradrenalinu a terlipressinu na vybrané parametry hemodynamiky a renálních funkcí. Noradrenalin i terlipressin zvýšily MAP, nicméně pouze terlipressin vedl k poklesu tepové frekvence. Zvýšení krevního tlaku bylo u terlipressinu provázeno poklesem srdečního výdeje a spotřeby kyslíku. Hodnoty renálních funkcí byly zlepšeny identicky v obou skupinách [13]. Sublinguální mikrocirkulace byla narušena v kazuistickém sdělení o nemocném v katecholamin-rezistentním septickém šoku, kterému byl podáván terlipressin [14].

### Závěry pro klinickou praxi

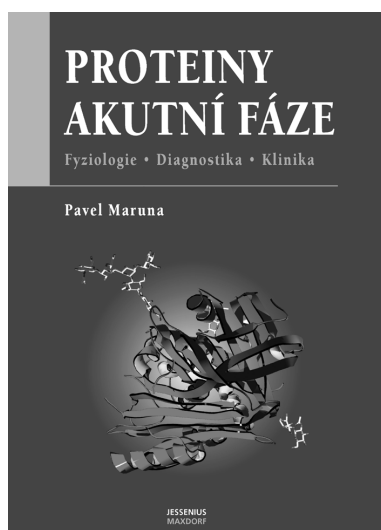
1. U nemocných v septickém šoku, nereagujícím na zvyšování dávek katecholaminů, je podání terlipressinu jednou z možností, jak zvrátit kritickou hypotenzi.
2. Optimální dávka, cesta a doba podávání terlipressinu nejsou formulovány.
3. Podání terlipressinu může být spojeno s řadou klinicky významných rizik (hypoperfuze splanchniku, vazokonstrikce koronárního řečiště), poměr přínos : riziko by měl být vždy individualizován.

### Literatura

1. **Rhodes, A.** Early goal-directed therapy: An evidence based review. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, Suppl, S448–S450.
2. **Vincent, J.** Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence based review. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, Suppl, S451–S454.
3. **Bourgoin, A.** Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effect on organ variables and renal function. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 780–786.

4. **Marik, P. E.** Renal dose norepinephrine. *Chest*, 2004, 126, p. 335–337.
5. **Minnecci, P. C.** Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, 287, p. 2545–2554.
6. **Holmes, Ch.** Physiology of vasopressin relevant to Management of Septic Shock. *Chest*, 2001, 120, p. 989–1002.
7. **Mutlu, G. M.** Role of vasopressin in the management of septic shock. *Int. Care Med.*, 2004, 30, p. 1276–1291.
8. **Holmes, Ch.** Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2005, 11, p. 413–417.
9. **Holmes, Ch.** Vasopressin in the ICU. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2004, 10, p. 442–448.
10. **Matok, I.** Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock*, 2005, 23, p. 305–310.
11. **Delmas, A.** Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit. Care*, 2005, 9, p. 212–222.
12. **Luckner, G.** Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 2659–2666.
13. **Albanese, J.** Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 1897–1902.
14. **Boerma, C.** Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Anesthesiol. Scand.*, 2005, 49, p. 1387–1390.

Adresa pro korespondenci:  
 Doc. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM  
 KARIM FN Hradec Králové  
 505 05 Hradec Králové  
 e-mail: cernyvla@fnhk.cz



## PROTEINY AKUTNÍ FÁZE

Fyziologie, diagnostika, klinika

Pavel Maruna

Proteiny akutní fáze jsou integrální součástí zánětlivé odpovědi. Během posledních 30 let si našly pevné místo ve vyšetřovacích algoritmech řady zánětlivých stavů. Přesto nebyla dosud problematika těchto proteinů v české (a podle autorových poznatků ani v cizojazyčné) literatuře komplexně zpracována formou monografie. Předložená práce má tak vyplnit mezeru, která se po vydání několika monografií věnovaných cytokinům (Klener: Cytokiny ve vnitřním lékařství, Grada 1997; Gürlich a Maruna: Cytokiny v chirurgii, Galén 2001) otvírá v této vysoce aktuální oblasti vědeckého výzkumu. Autor se snaží nejnovější fyziologické a patofyziologické poznatky o APP zasadit do kontextu dalších zánětlivých ukazatelů. Jeho cílem je nabídnout nejen vědcům, ale především klinickým lékařům komplexní přehled o těchto mediátorech a jejich diagnostickém využití v nejrůznějších lékařských podoborech spolu s kritickým zhodnocením jejich výhod i omezení.

Kniha je v první řadě určena lékařům se zaměřením na intenzivní medicínu a těm odborníkům, kteří se často setkávají s diferenciální diagnostikou zánětlivých procesů (onkologové, hematologové). Věříme, že užitečné informace zde naleznou i další lékaři přicházející do kontaktu se zánětlivými stavy, jako jsou pediatři a chirurgové. S vědomím toho, že problematika proteinů akutní fáze v současné době hluboce zasahuje také do neurologie, kardiologie, pneumologie nebo gastroenterologie, jsme přesvědčeni, že naše kniha bude inspirativní a poučná i pro lékaře těchto a dalších oborů.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius, formát A5, váz.  
 ISBN 80-85912-05-8, 288 str., cena 390 Kč

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31,  
 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz