

Giapreza proběhla v USA v roce 2017, poté byl v roce 2019 schválen European Medical Agency a od roku 2023 je Giapreza registrována v České republice. Syntetický ang-II rozšiřuje skupinu farmak s vazokonstrikčním efektem a někdy bývá označován jako tzv. vazopresor druhé nebo třetí volby u těžkých vazoplegických stavů [1]. Aktuálně platný souhrn údajů o přípravku (SPC) Giapreza v části terapeutické indikace uvádí: „... *přípravek Giapreza je indikován k léčbě refrakterní hypotenze u dospělých se septickým nebo jiným distribučním šokem, kteří zůstávají hypotenzní i přes adekvátní restituci objemu a aplikaci katecholaminů a jiných dostupných vazopresorických terapií*...“ [2].

Do současnosti bylo ovšem publikováno jen velmi malé množství dat týkajících se klinického využití ang-II. V databázi PubMed je při vyhledání příslušných klíčových termínů a očištění o nerelevantní odkazy dostupných jen 59 prací. Z toho naprostá většina jsou články přehledové, názorová stanoviska [1] nebo metaanalýzy [3]. Pouze ve třech případech se jedná o práce prospektivní, randomizované [4–6], v šesti o post hoc subanalýzy jediné zmíněné multicentrické práce ATHOS-3 [6] a dále dvě observační práce a 18 retrospektivních kohort či kazuistik.

Aktuální článek popisuje mechanismus účinku ang-II, shrnuje současné důkazy o jeho účinnosti a bezpečnosti a přináší konsenzuální souhrn názorů mezioborové pracovní skupiny k dostupnosti a racionálnímu, expertními důkazy podloženému využití přípravku Giapreza v klinické praxi.

Mechanismus účinku

Angiotensin II je oktapeptid s vazokonstrikčním účinkem, aktivovaný systémem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) (Obr. 1). Systém RAAS hraje významnou roli v regulaci krevního tlaku, objemu krve a rovnováhy elektrolytů. Angiotensin II působí na angiotensinový receptor AT1 (v menší míře na AT2), nacházející se v hladké svalovině cév. Ve spojení s G-proteinem a aktivací fosfolipázy C zvyšuje koncentraci cytosolového kalcia v hladké svalovině cévních stěn, zejména arterioli, což vede k vazokonstrikčnímu efektu a následnému zvýšení arteriálního tlaku. Kromě vazokonstrikce zvyšuje ang-II aktivitu sympatiku, potencuje uvolnění vazopresinu a aldosteronu, působí na reabsorpci natria a vody v tubulech ledvin [7]. Angiotensin II je rovněž opsonin přispívající k účinnější eliminaci bakterií z organismu [8].

Přípravek Giapreza je syntetický analog přirozeného hormonu ang-II, který aktivuje receptory AT1, vede k vazokonstrikci, vzestupu periferního cévního odporu a následně ke zvýšení arteriálního krevního tlaku. Ang-II může nepřímo ovlivnit i žilní tlak prostřednictvím zvýšení tonu kapacitních cév, což vede k redistribuci krve směrem k srdci, vzestupu preloadu, a tím zlepšit srdeční výdej, což dále podporuje zvýšení arteriálního tlaku.

Evidence účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnost Giaprezy na zvýšení systémového krevního tlaku a její bezpečnost byly prokázány ve studii ATHOS-3 [6]. Dopady na klinický výsledek pacientů se septickým šokem nebyly jasně prokázány, určitý přínos byl pozorován při časnějším podání v rámci refrakterní vazoparalýzy [9]. Vazokonstrikční efekt se snížením spotřeby katecholaminů (dekatecholaminizace) byl doprovázen vyšším výskytem

tromboembolických příhod [6, 10]. Post hoc analýza podskupiny pacientů s akutním poškozením ledvin ukázala, že podání ang-II oproti placebo vedlo k dřívějšímu ukončení postupů náhrady renálních funkcí a zlepšení přežití [11]. U podskupiny pacientů léčených ang-II na základě zvýšené plazmatické hladiny reninu (jako velmi pravděpodobné známky dysregulace angiotensin-konvertujícího enzymu ACE), lze očekávat významnější efekt při léčbě ang-II s pozitivním dopadem na přežití [12–14]. Vztah ke zvýšené aktivitě dipeptidyl-peptidasy-3 rozkládající ang-II s možným nedostatkem endogenního ang-II (Obr. 1) nebyl klinicky prokázán [15].

Bezpečností intravenózního podávání ang-II se zabývala práce Busseho se závěrem „... angiotensin II má přijatelný bezpečnostní profil pro klinické použití“ [16]. Vztahem mezi podáním ang-II a výskytem tromboembolických příhod se zabývala recentní publikace Caragaty, zahrnující celkem 1 461 pacientů [17]. Míra tromboembolických příhod byla podobná mezi skupinami léčenými ang-II a kontrolními skupinami (venózní tromboembolické příhody byly hlášeny u 8,8 % pacientů léčených ang-II a u 9,4 % kontrol, zatímco arteriální tromboembolické příhody byly zaznamenány u 11,3 % a 12,7 % pacientů, respektive). Autoři dospěli k závěru, že dostupné důkazy nepodporují, ani nevyvracejí souvislost mezi podáním ang-II a zvýšeným rizikem tromboembolických příhod.

Klinické poznámky k použití angiotensinu II u nejčastějších vazoplegických syndromů

Vazoplegie na VA-ECMO

Racionalitu podání ang-II lze patofyziologicky zdůvodnit u vazoparalýzy komplikující kardiogenní šok léčený s pomocí VA-ECMO, které derivuje krev mimo plicní cirkulaci, kde působí ACE – angiotensin konvertující enzym – což vede k relativnímu nedostatku endogenního ang-II. Dalším možným mechanismem přispívajícím k vazoplegii je proces konverze ang-I na ang-II [1–9] enzymem ACE2, který je exprimován v endotelu ledvin a myokardu více než v endotelu plic v případě bypassu plicní cirkulace při použití VA-ECMO; obě molekuly mají vazodilatační účinek [18] (Obr. 1). Větší soubory klinických dat dosud chybí. Limitující může být prokoagulační efekt ang-II u pacientů na mimotělním oběhu [19, 20].

Vazoplegie po výkonu v mimotělním oběhu

Pacienti po mimotělním oběhu (ECC) mohou být až ve 20 % náchylní k relativnímu deficitu ang-II. K inflamatorní odpovědi na ECC přispívá bypass plicní cirkulace podobně jako u VA-ECMO, což omezuje minimálně přechodně konverzi ang-I na II. Zvýšená hladina reninu byla popsána během i po ECC, přestože přesný mechanismus ve vztahu k rozvoji vazoplegie nebyl zatím objasněn [21]. Studie ATHOS-3 [6] primárně zařazovala pacienty v septickém šoku a zahrnula i 19 pacientů s pooperační vazoplegií, klinický průběh a reakce na ang-II byly podobné jako u jiných pacientů se septickým šokem. Systematický přehled zahrnující 195 pacientů s kardiogenním šokem, kdy u 90 % byla přítomna vazoplegie po kardiokirurickém výkonu, poukázal na hemodynamickou účinnost podání ang-II (dosažení vyšších hodnot středního arteriálního tlaku a poklesu dávky současně podávaných ostatních vazopresorů).