

Vazopresszin használata szeptikus sokkos betegek ellátásában

Hajdu Endre dr. ■ Berhés Mariann dr. ■ László István dr.
Oláh Zsolt dr. ■ Fülesdi Béla dr. ■ Asztalos László dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen

A sepszis az orvostudomány fejlődése ellenére továbbra is releváns, komplex kórkép, mely szeptikus sokkba kibontakozva jelentős mortalitással jár. A szeptikus sokk egyik jellemzője a vasodilatációval, hypotensióval és nem megfelelő szöveti perfúzióval jellemezhető hemodinamikai instabilitás. A hagyományosan, folyadékresuscitációt és catecholamin vazopresszorokat alkalmazó ellátás gyakran nem képes helyreállítani a megfelelő perfúziót és javítani a kimenetelt. Következésképpen egyre nagyobb érdeklődés mutatkozik az alternatív vazoaktív szerek feltárása iránt. Az egyik ilyen szer a vazopresszin, mely ígéretes kiegészítőnek bizonyult a szeptikus sokk kezelésében. A szeptikus sokkban a vazopresszin hatékonyságát és biztonságosságát tanulmányozó klinikai vizsgálatok eltérő eredményeket hoztak, ami folyamatos vitát és további vizsgálatokat váltott ki. Alkalmazásában egyelőre nincs egyöntetű konszenzus. Számos randomizált, kontrollált vizsgálat értékelte a vazopresszin alkalmazását a hagyományos terápia kiegészítéseként, és olyan lehetséges előnyöket mutattak ki, mint a hemodinamikai stabilitás javulása és az enyhébb szeptikus betegek esetében a mortalitás csökkentése. Az ellentmondásos eredmények és a nemkívánatos eseményekkel, köztük az ischaemiás szövődményekkel kapcsolatos aggályok azonban szükségessé teszik az optimális adagolás, időzítés és a megfelelő betegszelekció átfogó megértését. Összefoglaló közleményünk célja, hogy átfogó áttekintést adjon a vazopresszinről és használatáról a szeptikus sokk ellátásában. Összefoglalja a klinikai vizsgálatokból származó jelenlegi eredményeket, miszerint a vazopresszin-terápia költséghatékony kiegészítő vazopresszor a noradrenalin-terápia mellé. Hatékonyan csökkenti a betegek catecholamin-igényét, csökkentheti a vesepótló kezelések szükségességét és az új arhythmia előfordulását, de a sokszor ellentmondásos vagy biztonsággal nem reprodukálható vizsgálati eredmények miatt jelenleg erős evidencia hiányában másodvonalbeli szerként ajánlják. Orv Hetil. 2024; 165(8): 283–290.

Kulcsszavak: sepszis, szeptikus sokk, vazopresszin

Administration of vasopressin in septic shock

Despite advances in medical science, sepsis remains a relevant, complex disease with significant mortality in the setting of septic shock. A feature of septic shock is haemodynamic instability characterised by vasodilatation, hypotension and inadequate tissue perfusion. Conventional care using fluid resuscitation and catecholamine vasopressors is often unable to restore adequate perfusion and improve outcome. Consequently, there is an increasing interest in exploring alternative vasoactive agents. One such agent is vasopressin, which has shown promise as an adjunct in the treatment of septic shock. In septic shock, clinical trials studying the efficacy and safety of vasopressin have produced mixed results, prompting ongoing debate and further investigation. There is still no unanimous consensus on its use. A number of randomised controlled trials have evaluated the use of vasopressin as an adjunct to conventional therapy and have demonstrated potential benefits such as improved haemodynamic stability and improved mortality in patients with milder septic conditions. However, the conflicting results and concerns about adverse events, including ischaemic complications, require a comprehensive understanding of optimal dosing, timing and appropriate patient selection. The aim of our summary review is to provide a comprehensive overview of vasopressin and its use in the treatment of septic shock. It summarises current findings from clinical trials that vasopressin therapy is a cost-effective adjunctive vasopressor to noradrenaline therapy. It is effective in reducing patients' need for catecholamines, may reduce the need for renal replacement therapy and the incidence of new arrhythmias, but is currently recommended as a second-line agent in the absence of strong evidence, due to often conflicting or unreliable trial results.

Keywords: sepsis, septic shock, vasopressin

Hajdu E, Berhés M, László I, Oláh Zs, Fülesdi B, Asztalos L. [Administration of vasopressin in septic shock]. Orv Hetil. 2024; 165(8): 283–290.

(Beérkezett: 2023. december 15.; elfogadva: 2024. január 5.)

Rövidítések

mRNS = (messenger) hírvivő ribonukleinsav; NE = nemzetközi egység; NO = nitrogén-monoxid; SSC = (Surviving Sepsis Campaign) a sepszis túlélését célzó kampány; VANISH = „Effect of Early Vasopressin *vs* Norepinephrine on Kidney Failure in Patients with Septic Shock” című tanulmány; VASST = „Vasopressin *versus* Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock” című tanulmány

A sepszis során a szervezet infekcióra adott gyulladásos válasza kontrollálatlanná válik, ami egy vagy több szerv diszfunkciójához vezet, és így potenciálisan életveszélyes állapotot idéz elő. Amennyiben ehhez a keringés és a sejttanyagcsere egyensúlyának felborulása is társul, szeptikus sokkról beszélünk. A sepszis és a szeptikus sokk önmagában nagy mortalitással és morbiditással bír, és az egészségügyi rendszerre rótt terhet csak fokozza a túlélők esetén kialakuló elhúzódó kritikus állapot, mely további sokrétű, interdiszciplináris kezelést tesz szükségessé [1]. Az akut állapot sikeres kezelésének elősegítésére több nemzetközi szakmai irányelv született annak érdekében, hogy iránymutatást adjanak a döntéshozatalban. Ezek közül az egyik legismertebb a globális méretű Surviving Sepsis Campaign (SSC) ajánlása [2]. Ez egyebek között megállapítja, hogy a betegek túlélése szempontjából kulcsfontosságú a korai felismerés és az időben elkezdett megfelelő kezelés, lehetőleg már a sepszis kialakulásának kezdeti óráiban.

A kórélettan a szeptikus folyamatok hátterében sokat kutatott terület, azonban máig maradtak fel nem derített vagy nem kielégítően tisztázott mechanizmusok. Annyi bizonyos, hogy sepszis kialakulása során a kórokozóra adott proinflammatorikus mediátorok felszabadulása kontrollját veszti, és önmagát gerjesztő folyamat alakul ki. Az immunválasz a szervezet egészére kiterjed, az endothelialis károsodás és a koagulációs rendszer aktiválódása szöveti szinten vérellátási elégtelenséget idéz elő. A folyamatban az endothelialis aktiválódás következtében jelentős mértékben felszabaduló nitrogén-monoxid (NO)-termelésnek meghatározó szerepe van, mert a súlyos, kiterjedt vasodilatációért és részben a sejtek mitokondriális diszfunkciójáért is az extrém mértékben felszabaduló NO-termelés tehető felelőssé. Az újabb kutatások arra mutattak rá, hogy a súlyos szeptikus folyamatok során mikrocirkulációs és mitokondriális distressz alakul ki [3]. A sejtek szintjén mitokondriális diszfunkció jön létre, az oxidatív stressz folyamatai felerősödnek. Következésképpen a sejthalált okozó útvonalak aktiválódnak, és szöveti szintű sejtpusztulás (necrosis) jön létre. E felsorolt makro- és mikroszkopikus következmények nyomán az endothelialis és parenchymalis laesiók vezetnek változó súlyosságú szervi diszfunkcióhoz és végső soron szervelégtelenséghez.

Ebből adódik, hogy a szeptikus betegek ellátása során az egyik fő cél a kiváltó szeptikus góc azonosítása és felszámolása intervenciós vagy sebészeti módszerekkel, anti-

biotikumterápiával kiegészítve. Ugyanakkor a terápia fontos része a megfelelő szöveti perfúzió biztosítása, amelynek két alappillére a folyadékresuscitatio és a vazopresszor-kezelés.

A vazopresszor gyógyszerek használata alapvető a szeptikus sokk kezelésében, a súlyos hypotensio jelenléte és javarészt vasogen eredete miatt. A gyulladásos reakció magában foglalja a vazoaktív mediátorok felszabadulását, úgymint prosztaciklin és nitrogén-monoxid; az utóbbinak jelentős közvetlen és közvetett szerepet tulajdonítanak a szeptikus sokk kialakulásában. A nagy fokú vasodilatatio másik lehetséges oka a vazopresszin hormon termelésének zavara. Megfigyelték, hogy a vazopresszin plazmaszintje a sepszis kezdeti 24–48 órájában emelkedett, a sokk kifejlődésével azonban a várt magasabb értékek helyett a plazmaszint normalizálódik: ezt a jelenséget „relatív vazopresszinhányknak” nevezték el [2, 4].

A szeptikus beteg vazopresszor-terápiája

Az SSC ajánlása szerint a sepszis ellátása során a kezdeti folyadékresuscitatio mellett kialakuló sokk esetén javasolt legalább 65 Hgmm-es artériás középnyomás tartása vazopresszor gyógyszerek adagolásával. Erre első vonalbeli gyógyszerként a noradrenalin javasolt, mely potens, gyorsan ható alfa-adrenerg hatású szer, ideális a célvérnyomás fenntartására.

A noradrenalin nagyobb dózisa esetén ugyanakkor a mellékhatásai (úgymint szívritmuszavarok, a szívizom depressziója, hyperglykaemia, az immunfunkciók gyengítése, splanchnicus keringési elégtelenség) is fokozott gyakorisággal fordulnak elő. A szívritmuszavarok főleg pitvarfibrilláció formájában jelentkeznek, melynek több gyógyszeres terápiás lehetősége is van: az egyik leggyakrabban használt a béta-blokkolók csoportja, mely sokszor megkerülhetetlen a sepszisben előforduló terápiára nehezen reagáló, magas frekvenciájú tachyarrhythmia miatt. Ugyanakkor a béta-blokkolók béta-1-receptor-szelektivitás mellett is rendelkeznek negatív inotrop hatással, ami szeptikus sokkban nemkívánatos. Habár a modernebb gyógyszerek – mint például a nagy szelektivitású, ultrarövid hatású landiolol – eredményesek voltak a szeptikus betegek szívfrekvencia-kontrolljában, és jól tolerálhatónak bizonyultak, használatuk esetén szoros hemodinamikai monitorozás és a gyógyszer adagolásának óvatos kormányzása szükséges [5].

Előfordulnak továbbá olyan klinikai helyzetek, amikor a noradrenalin vérnyomást emelő hatása nagy dózisok ellenére sem elégséges, a beteg nem reagál megfelelően a catecholamin-támogatásra: ilyen esetekben szükséges egy új gyógyszer bevonása a keringéstámogatásba. Az SSC ajánlása alapján az egyik ilyen másodvonalbeli gyógyszer a vazopresszin, mely az utóbbi két évtizedben egyre elterjedtebb, közkedveltebb gyógyszer, és több nagy klinikai kutatás célpontja is volt.

A vazopresszin hatásmechanizmusa

A vazopresszin egy polipeptid hormon, mely a hypothalamusban termelődik, és ozmoregulációs, vazopresszor, haemostaticus és központi idegrendszeri hatásokkal rendelkezik. Perifériás hatásait V1a-, V1b- és V2-vazopresszin-receptorokon fejt ki. A V1a-receptorok az artériákban találhatók, és aktiválásuk a foszfatidil-inozitol-biszfoszfónát-kaskádon keresztül a citoplazmában található kalciumion koncentrációjának emelkedéséhez vezet, és így vasoconstrictiót eredményez. Elméleti előnye, hogy javítja a szeptikus sokkban előforduló relatív vazopresszinhányt, presszorválaszt fejt ki, és érzékenyíti a vasculaturát más vazopresszorokra. Ennek hatására vérnyomás-emelkedést és a noradrenalinigény csökkenését figyelték meg [4, 6]. Ezenkívül nagy dózisú catecholamin használata mellett megfigyelték az adrenerg receptorok „down-regulációját”, így a kezeléshez szükséges vazopresszorhatás egy másik támadásponton történő megvalósítása kívánatos lehet a terápiás cél elérésére. Erre jelenthet megoldást a vazopresszin-receptorokon keresztül ható vazopresszin. Gyakoribb szövődményei főleg nagy dózisok esetén jelentkeznek, cardialis, a végtagok distalis részét érintő és a splanchnicus területen létrejövő ischaemia formájában.

A vazopresszin helye a szeptikus betegek terápiájában

Aktuális szakmai ajánlás

Az SSC-társaság a 2021-ben kiadott ajánlásához saját metaanalízist is készített 10 randomizált, kontrollált vizsgálatot alapul véve, és összehasonlította a vazopresszin és a noradrenalin kombinált adagolását a noradrenalin-monoterápiával. Eredményeik alapján kisebb mortalitást találtak a kombinált terápia során, és az nem csökkentette a veseptóli kezelések szükségességét. A végtagi ischaemia és a szívritmuszavarok tekintetében nem volt különbség. Ugyanakkor maga az ajánlás is említi, hogy egy másik metaanalízist is publikáltak, amely 4 tanulmányt (n = 1453) foglalt magában a vazopresszin mortalitásjavító hatását és szövődményeit vizsgálva. Eredményeik alapján a vazopresszinnek nem volt a 28 napos mortalitást javító hatása, és csökkentette a veseptóli kezelések szükségességét; a szövődmények esetében végtagi ischaemia szignifikánsan gyakrabban jelentkezett, de szívritmuszavarok ritkábban fordultak elő, míg a súlyos szövődmények (mesenterialis ischaemia, akut coronaria szindróma) nem mutattak különbséget.

E vizsgálati eredményekre alapozva az SSC-társaság a szeptikus sokkban szenvedő felnőtt betegeknek első vonalbeli szerként a noradrenalint ajánlja, és második terápiás lépcsőként – amennyiben 65 Hgmm-es artériás közepnyomás közepes-nagy dózisok (0,25–0,5 µg/kg/perc noradrenalin) alkalmazása mellett sem érhető el – a vazopresszin-kiegészítés elindítását javasolja a noradre-

nalín dózisének további emelése helyett. A vazopresszin dózisára vonatkozóan a nemzetközileg és több klinikai tanulmányban is használt 0,03–0,06 NE/perc adagolást említették, saját ajánlást erre nem fogalmaztak meg. Megjegyzendő, hogy a társaság is elismerte: van arra utaló bizonyíték, hogy a vazopresszin mutathat előnyöket a noradrenalinhoz képest a klinikai kimenetelben, de a sorrend felállításában szempontként vették a gyógyszerek árát és elérhetőségét is, amely a noradrenalinnak kedvezett.

A szeptikus sokk kezelése során alkalmazott vazopresszin-terápia gyakorlatát az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat | A vazopresszin szeptikus sokkban való használatának áttekintése

- **Indikáció** – Szeptikus sokkban noradrenalin-keringéstámogatás mellett sem érhető el 65 Hgmm-es artériás közepnyomás esetén, második terápiás lépcsőként.
- **Terápia indítása** – 0,25–0,5 µg/kg/perc közötti vagy azt meghaladó noradrenalinigény esetén.
- **Adagolás** – Folyamatos intravénás infúzióban, perfúzorral adagolva, 0,01 NE/perc kezdő sebességgel, majd több lépcsőben, a klinikai választól függően, 15–20 percenként 0,03 NE/percig emelhető.
- **Lehetséges, gyenge evidenciájú előnyök a vazopresszin használatával** – Csökken a veseptóli kezelések szükségessége, csökken az új arrhythmia előfordulásának kockázata.
- **Lehetséges szövődmények** – Cardialis, a végtagok distalis részét érintő és a splanchnicus területen kialakuló ischaemia.

Klinikai vizsgálatok

A vazopresszin preklinikai fázisában több állatkísérlet és kisebb kísérleti vizsgálat [7–10] ígéretes eredményeket hozott a szeptikus sokkban való alkalmazásával kapcsolatban. Ezek a korai vizsgálatok azt sugallták, hogy a vazopresszin javíthatja a hemodinamikát, és csökkentheti az egyéb vazopresszorok szükségességét. Eleinte kis esetszámú, nem randomizált tanulmányok [11–13], esettanulmányok [14] vizsgálták a hatását, de később az elterjedésével járó egyre nagyobb érdeklődés következtében nagyobb, randomizált, kettős vakvizsgálatok is születtek [15–17], kutatva a gyógyszer terápiás hasznát a disztributív sokkos, majd egyre inkább a szeptikus sokkos betegek kezelésében. Ezek közül a két legnagyobb, kiemelendő tanulmány a VASST (Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock) és a VANISH (Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients with Septic Shock) volt. A nagy esetszámnak és a mért paraméterek széles palettájának köszönhetően közlésük után számos post hoc vizsgálat tárgyát és metaanalízis részét képezték.

Mortalitás

A VASST [15] a szeptikus betegek vazopresszinnel történő kezelésének egyik legnagyobb vizsgálata; multicentrikus, kettős vakvizsgálat-tervezettel történt. A célja

az volt, hogy összehasonlítsa a szeptikus sokk kezelésében a vazopresszint és a noradrenalin, kiváltképpen a mortalitás szempontjából. Összesen 778 randomizált beteg adatait elemezték, az egyik csoportban 0,01–0,03 NE/perc dózisban vazopresszint, a másikban 5–15 µg/perc dózisban noradrenalin alkalmaztak; hogy az artériás középnyomást a vizsgálat és a kezelés során 65 és 75 Hgmm célértékek között tartásuk, maximális dózis esetén ismert hatóanyagú noradrenalin adtak további kiegészítésnek. A vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget a klinikai kimenetelben. Később a szerzők készítették több post hoc vizsgálatot, melyek eredménye alapján a mortalitás jobbnak bizonyult vazopresszin használatával alacsony szérumlaktátszint (1,4 mmol/l alatt) esetén, és amennyiben a szeptikus beteg a kiindulási helyzetben csak egyféle vazopresszor gyógyszert kapott. Ez utalhat arra, hogy a vazopresszin a noradrenalinnal szemben kedvezően hat a szeptikus sokk enyhébb eseteinek kimenetelére.

A szövődmények, nemkívánatos események gyakorisága

A mortalitás mellett fontos kérdés a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A vazopresszin előnye a katecholaminokkal szemben, hogy a szervezet számára nem okoz adrenerg stresszt, csökkentheti bizonyos szövődmények vagy szervi diszfunkciók kialakulását. Így a vazopresszin-terápia hatását veseelégtelenség és a szívritmuszavar mint nemkívánatos események tekintetében is összehasonlítták.

A VANISH [16] a második legnagyobb, 2×2 faktoriális, multicentrikus, kettős vak-, randomizált klinikai vizsgálat, mely a vazopresszin szeptikus sokkban történő alkalmazását értékelte [16]. A VASST-tanulmány után született post hoc és egyéb független vizsgálatok felfeltették, hogy a vazopresszin 0,03 NE/perc-nél nagyobb dózisban hatékonyabb [18, 19], valamint hogy a vazopresszin és a kortikoszteroidok között pozitív kölcsönhatás van [20, 21]. A vizsgálat figyelme elsősorban a veseelégtelenségre irányult, így elsődleges kimenetelként a veseelégtelenség nélküli napok számát definiálták, de a másodlagos kimenetel magában foglalta a 28 napos mortalitást és az intenzív osztályon töltött napok számát, a bármilyen szerveletieltelenség nélküli napok számát, a veseelégtelenség időtartamának hosszát, a vese-pótló kezelés szükségességének időtartamát és gyakoriságát. Összesen 408 randomizált, szeptikus sokkos beteg adatait dolgozták fel. A veseelégtelenség előfordulásában nem volt szignifikáns különbség, de a vese-pótló kezelések gyakorisága csökkent a vazopresszinnel kezelt csoportban.

Egy 23 randomizált, klinikai vizsgálatot elemző metaanalízis [22] a pitvarfibrilláció jelentkezésének gyakoriságát tanulmányozta. Ez gyakori szövődemény a szeptikus sokkos betegek körében, és előfordulását elméletben növelheti a nagy dózisú katecholamin-terápia elkerülhetet-

len β -adrenerg hatása. A metaanalízis ezt megerősítette, és a pitvarfibrillációnak kisebb volt a kockázata a vazopresszin-kezeléssel összefüggésben. Meg kell jegyezni, hogy ez főleg *Hajjar és mtsai* vizsgálatának [17] eredményét tükrözte, a vizsgált betegek pedig szív-műtét utáni disztributív sokkban szenvedtek, nem szeptikus sokkban. A csak szeptikus sokkban szenvedő betegeket külön vizsgálva a különbség már nem volt szignifikáns. Másodlagos kimenetelként a mortalitás szignifikáns javulást mutatott, azonban a statisztikai torzítás kockázatának kizárása után az eredmények már nem mutattak szignifikáns eltérést. A metaanalízist leszűkítve két nagyobb, de kis statisztikai torzítási kockázatú vizsgálatra [16, 23], a vese-pótló kezelések gyakorisága szignifikánsan csökkent vazopresszin használata során. A kamrai ritmuszavarok és a stroke előfordulásának gyakoriságában nem találtak szignifikáns különbséget.

A vazopresszor megválasztása szeptikus sokkban, kiváltképpen, ha kombináció szükséges, vita tárgyát képezi. A bizonyítékokon alapuló irányelvek a noradrenalin ajánlják az első választandó szerként, de a különböző irányelvekben változó erősségű ajánlással megjelenik a vazopresszin, az adrenalin és a fenilefrin; további gyakori kérdés szeptikus sokkban a vazopresszor inotrop gyógyszerrel történő kiegészítése. Nehéz feladat egy kritikus állapotú betegpopulációban ezt a sokféle, egymást helyettesítő terápiát egyszerre összehasonlítani. *Oba és mtsai* erre a kérdésre keresték a választ összesen 14 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat 2811 esetének együttes elemzésével, a Bayes-statisztika hálózati metaanalízis használatával [24]. A 28 napos mortalitást vizsgálva – a dopamin használva referenciaként – hasonlították össze a noradrenalin, az adrenalin, illetve a noradrenalin-vazopresszin kombináció hatásosságát. A noradrenalin vazopresszinnel történő kiegészítése szignifikánsan csökkentette a mortalitást, az adrenallinnal nem volt szignifikáns különbség.

A vazopresszin dozírozása

A vazopresszin – mint az egyik legerősebb vazopresszor szer – óvatos dozírozást igényel. Az aktuális irányelvek testtömegtől független, fix dózisú 0,03 NE/perc folyamatos adagolást javasolnak perfúzorral; az aktuális magyar gyógyszeralkalmazási előirat 0,01 NE/perc kezdő dózist javasol, amely szükség esetén, klinikai választól függően 15–20 percenkénti titrálással emelhető 0,03 NE/perc dózisig. Ennél nagyobb sebességgel csak sürgős esetben javasolják adagolni a vazopresszint, mivel nagyobb dózisú vazopresszin esetén gyakrabban tapasztaltak súlyos ischaemiás szövődeményeket [25]. A biztonságos maximális dózissra vonatkozóan nincs konszenzus a nemzetközi irodalomban, 0,04 NE/perc-től 0,06 NE/perc-ig fordul elő többféle ajánlás. A szeptikus sokk és vazopresszin témakörében az egyik legnagyobb vizsgálat a VANISH: ebben 0,06 NE/perc dózist alkalmaztak, és nem számoltak be szignifikánsan több nemkívánatos

hatásról. A dózisválasztás alapja egy prospektív, kontrollált, nyílt vizsgálat [18] volt, amelyben a vasodilatációs sokk kezelése során a 0,03 NE/perc és a 0,06 NE/perc dózisokat hasonlították össze a hemodinamikai hatás és a mellékhatások tekintetében. Megállapították, hogy nagyobb dózis mellett kevesebb noradrenalinra volt szükség, és nem tapasztaltak szignifikáns különbséget a mellékhatások gyakoriságában a kisebb és a nagyobb dózisú csoport között, bár meg kell jegyeznünk, hogy a megfigyelt mellékhatások között nem szerepelt az egyébként a klinikai gyakorlatban fő kihívást jelentő bőr- és bélischémia. Egy hasonló retrospektív, kontrollált vizsgálat [19] ugyanúgy a 0,03 NE/perc és 0,06 NE/perc dózisokat hasonlította össze, és hasonló eredményeket kapott.

A vazopresszin hatásosságának endokrinológiai szempontjai

Ugyan az általános gyakorlat a vazopresszin perfúzzal történő adagolása, egy kritikus helyzet azonban felülírhatja a szokványos gyakorlatot. A catecholaminokkal ellentétben a vazopresszin hosszabb felezési idejű, a hatását lassabban fejti ki, és a hatás kialakulásához legalább 50 pg/ml szérumkoncentráció szükséges [26]. Ennek következtében sürgős esetben, sokkos, kritikus állapotú beteg kezelésekor szükség lehet a gyors vérnyomásrendezés érdekében telítő dózis adására, erre azonban az irányelvekben nincs ajánlás, főleg a nagyobb dózis következtében kialakuló nemkívánatos hatások miatt. *Nakamura és mtsai* a terápia kezdeti telítődózis-hatásának vizsgálatáról két cikkben is értekeztek. Az első egy 21 esetet feldolgozó, retrospektív vizsgálat [27] volt, melyben vizsgálták a vazopresszin telítő dózisának hatását, illetve azt, hogy képes-e előre jelezni, hogy egy beteg a vazopresszin-terápiára reagál-e, vagy sem. Nagy dózisú noradrenalininterápia (>0,2 µg/kg/perc) mellett is sokkos, szeptikus betegek kezelésében indítottak vazopresszin-kiegészítést, 1 NE bolus után 1 NE/óra fenntartó adagolást alkalmaztak. A betegeket az artériás középnyomásnak a vazopresszin-terápia hatására bekövetkező változás alapján terápiára reagáló és nem reagáló csoportra osztották. Vizsgálták a hemodinamikai változásokat, a catecholaminigény változását, a diuresist, a mortalitást, az intenzív osztályon, illetve kórházban töltött napok számát és az ischaemiás szövődmények előfordulását. A két csoport között a vizsgált paraméterek tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Ugyanakkor a sokk kialakulása és a vazopresszin-terápia indítása között eltelt órák számában szignifikáns különbség volt a vazopresszinre reagáló és nem reagáló csoport között, melynek hátterében a sokk előrehaladtával kialakuló endogén vazopresszinhiányt és mellékvese-elégtelenséget feltételezték a szerzők, de – retrospektív vizsgálat lévén – ezt alátámasztó adatok nem álltak rendelkezésre. A szövődmények gyakorisága nem változott. A szerzők eredményeik jelentőségéeként az idővesztés kiküszöbölését is megemléstették: amennyiben egy gyors bolus adása alap-

ján következtetni lehet arra, hogy a betegnél a terápia hatástalan lesz, úgy annál hamarabb lehet indítani egyéb alternatív terápiát a makrokeringés javítására.

Az alacsony esetszám és az endokrinológiai háttér tisztázására a szerzők később egy 93 esetet feldolgozó, prospektív vizsgálatot is végeztek [28]. Hasonlóan szeptikus, nagy dózisú noradrenalin mellett sokkos betegeknek vizsgálták a bolus és a fenntartó vazopresszin-terápia hatásait, illetve monitorozták az adrenokortikotrop hormon és a kortizol vazopresszin-terápia előtti szérum-szintjét. A terápiára reagáló és nem reagáló csoport között több különbséget is megfigyeltek. A reagáló csoportban magasabb volt a kezdeti verőtérfigat-variancia, és a bolusdózis alkalmazása után nőtt a verőtérfigat. Ez jelenthetett hypovolaemiát, amelyre jótékonyan hatott a vazopresszin okozta vénás vasoconstrictio, és javította a szív diastolés előtöltését, így a Frank–Starling-mechanizmusnak megfelelően nőtt a verőtérfigat. Endokrinológiai vizsgálatok nem találtak különbséget a kiindulási vazopresszin-szérumkoncentrációban, sem a kortizol szintjében. Meg kell jegyezni, hogy az adrenokortikotrop hormon szintje magasabb volt a bolusra nem reagáló betegcsoportban. Bár a vazopresszin-koncentráció nem különbözött a csoportok között, lehetséges, hogy a nem reagálók esetében a vazopresszin kiválasztása hosszabb ideje fennállt, vagy tovább folytatódhatott, eredményezve az adrenokortikotrop hormon magasabb szintjét, pozitív visszacsatoló hatása révén. Ezeknél a betegeknek relatív mellékvese-elégtelenséget feltételeznek a szerzők, amelynél a szteroidpótlás alternatív kezelést jelenthet. Ezek az endokrinológiai és hemodinamikai különbségek a két csoport között jelentősek, ám a hatásosságot nem jelzik előre megbízhatóan, a szervezet vazopresszinre adott választ több egyéb faktor is befolyásolja.

Szintén a hatásosság endokrin vonatkozásait vizsgálták a VASST-tanulmány szerzői egy post hoc elemzésben [29], amelyben kifejezetten a vazopresszin és a szteroidpótlás kölcsönhatását nézték. A vazopresszin-kortikoszteroid kombináció és a noradrenalin-kortikoszteroid kombináció összehasonlítása során az előbbi alacsonyabb halálozási adatokat eredményezett a szeptikus sokkban szenvedő betegeknek. A vazopresszinnel kezelt betegeknek, akiket kortikoszteroidokkal is kezeltek, a vazopresszin-infúzió alatt magasabb volt a plazma vazopresszin-szintje, mint a kortikoszteroidokat nem kapó betegeknek. A feltételezések szerint e megfigyelések hátterében szerepet játszhat a kortikoszteroidok vazopresszin-mRNS-aktivációt fokozó hatása [30], illetve az állatkísérletekben alkalmazott metilprednizolonos kiegészítés mellett változatlan vazopresszin-szérumszint mellett megfigyelt erősebb hemodinamikai hatás [31]. Továbbá a vazopresszinnek az adrenokortikotrop hormon szintjét emelő hatása kikerüli a glükokortikoid-vezérelt negatív visszacsatolást, mivel a V1b-receptort nem szabályozza a glükokortikoid-szint. A V1b-receptor fokozott expressziója növeli a szérum kortikoszteroid-szintjét. Ez utóbbi mechanizmus segítséget nyújthat a szervezet számára

a kortikoszteroid-szint emelésében szeptikus sokk során, amikor a fokozott igény miatt relatív mellékvese-elégteség alakulhat ki [28]. Ezzel egybevégtően az SSC-társaság 2021-ben kiadott irányelve [2] is magában foglalja a növekvő vazopresszor igény esetén a vénás kortikoszteroid adását.

A vazopresszin hatásosságának cardialis vonatkozása

Egy retrospektív, keresztmetszeti tanulmány a vazopresszinre reagáló és nem reagáló betegek echokardiográfiás jellemzőit, profilját hasonlította össze [32]. Hipotézisük szerint mivel a vazopresszin a nagy dózisú catecholaminokkal ellentétben nem rendelkezik pozitív inotrop hatással, a terápia hatásosságát befolyásolhatja a meglévő kamrai funkció, és a terápiás döntést is segítheti annak ismerete. 129, szeptikus sokkos beteget vizsgáltak meg transthoracalis echokardiográfiával vazopresszin kiegészítő terápia indításakor. Pozitív hemodinamikai válaszként a vazopresszin indítása után a kiindulási noradrenalin-ekvivalens dózis csökkentését irányozták elő, ez alapján kategorizálták a betegeket reagáló és nem reagáló csoportba. Echokardiográfia során vizsgálták a bal kamrai systolés és diastolés, illetve a jobb kamrai funkciókat. A vizsgálat kimutatta, hogy a vazopresszin indítása után a bal kamrai ejekciós frakció minden 10%-os csökkenésével mérséklődik a hemodinamikai válasz intenzitása. Azt azonban nem vizsgálták, hogy a hemodinamikai válasz elmaradása mellett csökkent-e a szív perctérfogata, tehát a terápia kedvezőtlenül befolyásolta-e a kimenetelt. A bal kamrai diastolés és a jobb kamrai funkciókban nem találtak különbséget a csoportok között. Tekintettel arra, hogy a vazopresszin hatásosságát fokozottan rontja a bal kamrai diszfunkció, hangsúlyozni kell az echokardiográfia vizsgálat fontosságát, különösen az első vonalbeli vazopresszor hatástalansága esetén.

A vazopresszin-terápia indítása és leállítása

Dózison és hatásosságon túl fontos kérdés még a vazopresszin-terápiában az időzítés. A jelenlegi ajánlások alapján másodvonalbeli, tehát kiegészítő gyógyszerként ajánlják az elsőként választandó noradrenalin mellé, így a vizsgálatok főleg a noradrenalin dózist vették alapul, hogy megközelítsenek egy határértéket, amikor javasolt elindítani a vazopresszint. A téma sokat idézett nagy tanulmánya, a VASST, a vazopresszin indításához határértékként 5 µg/perc noradrenalin-dózist határozott meg, illetve az 5–14 µg/perc noradrenalinigényű betegeket a kevésbé súlyos szeptikus sokk csoportjába sorolta, mely csoportban vazopresszinnel csökkent a mortalitás. Az a megfigyelés, miszerint enyhe szeptikus sokkban a vazopresszin hatékonyabbnak tűnik, felvetheti a terápia korai megkezdésének fontosságát. Egy kisebb esetszámu, retrospektív tanulmány [33] összehasonlította a catechola-

min-terápiához képest 6 órán belül és azon túl megkezdett vazopresszin-terápia hatását, és megállapította, hogy a mortalitásban és a kórházi tartózkodás hosszában nem volt különbség, de újonnan kialakuló ritmuszavarok ritkábban fordultak elő a később elkezdett vazopresszin-csoportban.

A beteg állapotának javulásával a vazopresszor-terápia is leépíthető; kisebb vizsgálatok ellentmondásos eredményei miatt nem volt egyértelmű, hogy kombinált terápia esetén melyik gyógyszer állítandó le elsőnek. Egy nagyobb esetszámu metaanalízis [34] eredményei alapján a noradrenalin korábbi leállítása kevesebb hypotensió epizódal járt, ám a mortalitásban és a kórházi napok számában nem mutatkozott különbség; ehhez hasonlóan egy retrospektív kohorszvizsgálat [35] semmilyen különbséget nem talált a vazopresszor gyógyszerek leépítésének sorrendjében.

A vazopresszin-terápia költséghatékonysága

A szeptikus sokkos betegek kezelése szakmai kihívás mellett gazdaságilag is komoly terhet ró az ellátórendszerre: egy korábbi hazai cikk alapján a szeptikus betegek kezelési költsége négyszerese az átlagnak, és ennek kicsivel több mint egyharmadát a gyógyszerek költsége képezi [36]. Egy retrospektív tanulmányban a szerzők [37] a növekvő gyógyszerárak miatt a gazdaságosság érdekében revideálták helyi gyakorlatukat, és 10–20 µg/perc noradrenalin helyett 50 µg/perc noradrenalinigény esetén indítottak vazopresszin-kiegészítést. Emellett ha a noradrenalinigény a határérték alá esett, a perfúzor kiürülésekor nem töltötték azt újra, a vazopresszint leállították. Az új protokollal az egy betegre eső vazopresszorok költsége csökkent mutatott, míg a mortalitásban és az egyéb másodlagos kimenetelben nem találtak változást, ezért úgy találták, hogy az 50 µg/perc noradrenalinigény biztonságosnak bizonyult a vazopresszor indításának határértékeként.

A költséghatékonyság szempontjából egy metaanalízis [38] összehasonlította a nagy dózisú noradrenalin-terápiát, a noradrenalin + vazopresszin kombinált terápiát, illetve a noradrenalin + angiotenzin-II kombinált terápiát. Céljuk a másodvonalbeli vazopresszorok használata esetén felmerülő direkt és indirekt, rövid és hosszú távú költségek összehasonlítása volt. Számításaik a nemkívánatos események relatív kockázatán, a vazopresszor-terápia időtartamán, az átlagos vazopresszordózisokon, az intenzív osztályon való túlélés valószínűségén alapultak: túlélés esetén a hosszú távú költségek számításához egy 65 éves beteg szimulált adatait használták, aki túlélte a szeptikus sokkot, a várható élettartamot pedig az Egyesült Államok 2015. évi élettartam-táblázatából származtatták, s a várható időtartamot tovább korrigálták a szeptikus sokk túlélése és a várható morbiditás módosítóival. A költségek magukban foglalták a gyógyszerek, az eljárások, az intenzív osztály napi költségeit, valamint a hosszú távú következményekkel és a rutin egészségügyi kiadá-

sokkal kapcsolatos költségeket. Rövid távon a legköltség-hatékonyabbnak a kiegészítő vazopresszin bizonyult, majd a nagy dózisú noradrenalin, végül utolsó volt az angiotenzin-II-kiegészítés; a mortalitás tekintetében is a vazopresszin hozta a legjobb eredményt. Hosszú távú eredményeiket életminőségre kiegyenlített életévek számában adták meg, és ezekre az életévekre vetítették a korrigált morbiditást és az egészségügyi költségeket. A hosszú távú összköltség a vazopresszin esetében volt a legnagyobb, amit a szerzők a jobb túléléssel magyaráztak; a mortalitással arányosított költséghatékonysági ráta a vazopresszin esetében volt a legjobb.

Következtetés

Az eddigi vizsgálati eredmények alapján a szakmai irányelvek szeptikus sokk esetén az első választandó szerként a noradrenalint javasolják. A vazopresszin-terápia költség-hatékony kiegészítő vazopresszor a noradrenalinterápia mellé, hatékonyan csökkenti a betegek catecholamin-igényét, de a sokszor ellentmondásos vagy biztonsággal nem reprodukálható vizsgálati eredmények miatt jelenleg erős evidencia hiányában másodvonalbeli szerként ajánlják. A sepszis heterogén kórkép, amely érintheti valamennyi szervrendszer működését. További vizsgálatok vannak folyamatban annak érdekében, hogy felismerésre kerüljenek azok a betegek, akik a vazopresszin-terápiából a leginkább profitálnak. Tény, hogy a vazopresszin hatásmechanizmusát illetően viszonylag kevés evidenciaszintű klinikai adat áll rendelkezésre, és mind a dózis, mind a terápia időzítése vonatkozásában szükség van további, nagy esetszámú prospektív vizsgálatokra.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A cikk szövegének megírását és az irodalomkutatást H. E. végezte. F. B. szakmailag véleményezte a kéziratot, javaslatokat és kiegészítéseket tett a szövegezésre és irodalmi hivatkozásra vonatkozóan. A. L. a koncepció kidolgozását és javaslataival a kézirat elkészítését segítette. B. M., L. I. és O. Zs. a kézirat elkészítésével kapcsolatban tett javaslatot. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kópházi LK, Kárpáthi IK, Keszyűs V, et al. Challenge in modern intensive care: chronic critical illness – pathophysiology and therapeutic options. [A modern intenzív terápia kihívása: az elhúzódnó kritikus állapot kórélettani háttere és terápiás lehetőségei.] Orv Hetil. 2023; 164: 702–712. [Hungarian]
- [2] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021; 49: e1063–e1143.
- [3] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care 2005; 9(Suppl 4): S13–S19.
- [4] Holmes CL, Patel BM, Russel JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. Chest 2001; 120: 989–1002.
- [5] Radics P, Kiss B, Kovács E, et al. The application of landiolol in the cardiovascular and intensive care. [A landiolol alkalmazási lehetőségei a kardiológiai és intenzív terápiás ellátásban.] Orv Hetil. 2022; 163: 53–62. [Hungarian]
- [6] Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. Anesthesiology 2002; 96: 576–582.
- [7] Knotzer H, Maier S, Dünser MW, et al. Arginine vasopressin does not alter mucosal tissue oxygen tension and oxygen supply in an acute endotoxemic pig model. Intensive Care Med. 2006; 32: 170–174.
- [8] Maier S, Hasibeder W, Pajk W, et al. Arginine-vasopressin attenuates beneficial norepinephrine effect on jejunal mucosal tissue oxygenation during endotoxaemia. Br J Anaesth. 2009; 103: 691–700.
- [9] Huch KM, Runyan KR, Wall BM, et al. Hemodynamic response to vasopressin during V1-receptor antagonism in baroreflex-deficient subjects. Am J Physiol. 1995; 268: R156–R163.
- [10] Ji MH, Yang JJ, Wu J, et al. Experimental sepsis in pigs – effects of vasopressin on renal, hepatic, and intestinal dysfunction. Ups J Med Sci. 2012; 117: 257–263.
- [11] Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. Intensive Care Med. 2001; 27: 1416–1421.
- [12] Klinzing S, Simon M, Reinhart K, et al. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. Crit Care Med. 2003; 31: 2646–2650.
- [13] Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakhana Y, et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. Crit Care Med. 2001; 29: 487–493.
- [14] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. Crit Care Med. 1997; 25: 1279–1282.
- [15] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008; 358: 877–887.
- [16] Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 509–518.
- [17] Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. Anesthesiology 2017; 126: 85–93.
- [18] Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. Intensive Care Med. 2010; 36: 57–65.
- [19] Luckner G, Mayr VD, Jochberger S, et al. Comparison of two dose regimens of arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. Crit Care Med. 2007; 35: 2280–2285.
- [20] Torgersen C, Luckner G, Schröder DC, et al. Concomitant arginine-vasopressin and hydrocortisone therapy in severe septic shock: association with mortality. Intensive Care Med. 2011; 37: 1432–1437.
- [21] Bauer SR, Lam SW, Cha SS, et al. Effect of corticosteroids on arginine vasopressin-containing vasopressor therapy for septic shock: a case control study. J Crit Care 2008; 23: 500–506.
- [22] McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, et al. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319: 1889–1900.

- [23] Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A, et al. Vasopressin versus norepinephrine for the management of septic shock in cancer patients: the VANCS II randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2019; 47: 1743–1750.
- [24] Oba Y, Lone NA. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2014; 29: 706–710.
- [25] Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1394–1398.
- [26] Czaczkes JW, Kleeman CR, Koenig M, et al. Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma. *J Clin Invest.* 1964; 43: 1625–1640.
- [27] Nakamura K, Nakano H, Naraba H, et al. Vasopressin loading for refractory septic shock: a preliminary analysis of a case series. *Front Med.* 2021; 8: 644195
- [28] Nakamura K, Nakano H, Ikechi D, et al. The vasopressin loading for refractory septic shock (VALOR) study: a prospective observational study. *Crit Care* 2023; 27: 294.
- [29] Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med.* 2009; 37: 811–818.
- [30] Pietranera L, Saravia F, Roig P, et al. Mineralocorticoid treatment upregulates the hypothalamic vasopressinergic system of spontaneously hypertensive rats. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 100–110.
- [31] Ertmer C, Bone HG, Morelli A, et al. Methylprednisolone reverses vasopressin hyporesponsiveness in ovine endotoxemia. *Shock* 2007; 27: 281–288.
- [32] Dugar S, Siuba MT, Sacha GL, et al. Echocardiographic profiles and hemodynamic response after vasopressin initiation in septic shock: a cross-sectional study. *J Crit Care* 2023; 76: 154298.
- [33] Reardon DP, DeGrado JR, Anger KE, et al. Early vasopressin reduces incidence of new onset arrhythmias. *J Crit Care* 2014; 29: 482–485.
- [34] Hammond DA, Sacha GL, Bissell BD, et al. Effects of norepinephrine and vasopressin discontinuation order in the recovery phase of septic shock: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 544–552.
- [35] Sacha GL, Lam SW, Duggal A, et al. Hypotension risk based on vasoactive agent discontinuation order in patients in the recovery phase of septic shock. *Pharmacotherapy* 2018; 38: 319–326.
- [36] Csomós Á, Hoffer G, Fülesdi B, et al. The incidence and cost of severe sepsis in intensive care units. [A súlyos szepszis gyakorisága és kezelésének költsége intenzív osztályon.] *Orv Hetil.* 2005; 146: 1543–1547. [Hungarian]
- [37] Bauer SR, Sacha GL, Reddy AJ. Mortality, morbidity, and costs after implementation of a vasopressin guideline in medical intensive care patients with septic shock: an interrupted time series analysis. *Ann Pharmacother.* 2020; 54: 314–321.
- [38] Lam SW, Barreto EF, Scott R, et al. Cost-effectiveness of second-line vasopressors for the treatment of septic shock. *J Crit Care* 2020; 55: 48–55.

(Hajdu Endre dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 22., 4032
e-mail: h11endre@gmail.com)

„Qui habet tempus, habet vitam.”
(Aki időt nyer, életet nyer.)