

ICU

MANAGEMENT & PRACTICE



9 771337 756005

2022

VOLUME 22
ISSUE 2

Sepsis

v intenzivní medicíně

One Sepsis Fits All? Are There Different Phenotypes of Sepsis? Diagnostic Approaches and Therapies, *A. Edel, S. J. Schaller*

Sepsis in Critical Care: Effective Antimicrobial Strategies in ICU, *G. B. Nair, M. S. Niederman*

The Alphabet Book of Sepsis, *M. Leone*

Challenges in the Haemodynamic Management of Septic Shock, *O. R. Pérez-Nieto, M. A. Ambriz-Alarcón, M. E. Phinder-Puente et al.*

Sepsis Surveillance (Sepsis Sniffer): Where We Are Now and Where We Are Going, *Y. Pinevich, B. W. Pickering, V. Herasevich*

Symmetrical Peripheral Gangrene, *C. B. Noel, J. L. Bartock, P. Dellinger*

ICU Management of the Very Old: The Evidence Base Anno 2022, *H. Flaatten, C. Jung, B. Guidet*

Understanding Carbon Dioxide in Resuscitation *F. S. Zimmerman, G. Pachys, E. A. Alpert, S. Einav*

Septický šok a zahájení léčby vazopresory: Proč je lepší začít dříve.

Přehled o léčbě vazopresory, aktuálních důkazech a o tom, kdy zahájit léčbu vazopresorem pro dosažení co nejlepšího léčebného výsledku pacienta.

Vazopresorická léčba je základem hemodynamické léčby septického šoku, protože zvrátí hypotenzi zvýšením systémové vaskulární rezistence a zlepší perfuzi orgánů. Guidelines Surviving Sepsis Campaign (SSC) z roku 2021 doporučují počáteční cílový střední arteriální tlak (MAP) 65 mmHg s norepinefrinem (známým také jako noradrenalin) vazopresorem první linie, poté vazopresinem (známým také jako argipresin, arginin-vazopresin a antidiuretický hormon) jako vazopresorem druhé linie (Evans et al. 2021). Tento článek se na základě aktuálně existujících důkazů zabývá otázkou, kdy zahájit podávání vazopresorů pro dosažení co nejlepšího výsledku u pacienta.

Hypotenze a špatné klinické výsledky: Přínosy časného zahájení léčby noradrenalinem

Doba strávená nepřetržitě pod prahovou hodnotou MAP 65 mmHg je silným prediktorem mortality, přičemž každý další dvouhodinový přírůstek nejdelší epizody pod prahovou hodnotou je spojen s progresivním nárůstem míry mortality (Vincent et al. 2018). Okamžitý zásah k řešení hypotenze by měl být proveden co nejdříve, protože včasné podání vazopresoru první linie, konkrétně noradrenalinu, je spojeno s lepšími výsledky u pacientů, jako je kratší doba trvání hypoten-

ze a vyšší míra přežití (Bai et al. 2014; Colon et al. 2020). SSC 1-hodinový balíček doporučuje zahájit podávání noradrenalinu do jedné hodiny po tekutinové resuscitaci, pokud samotné podání tekutin nestačí k dosažení cílového MAP (Levy et al. 2018); nízký diastolický arteriální tlak může být ukazatelem pro zahájení podávání noradrenalinu, značí nízkou cévní rezistenci. Tím lze nejen zabránit prodlouženému období hypotenze, ale také škodlivému oběhovému přetížení tekutinami (Hamzaoui a Shi 2020).

Vazopresin jako vazopresor druhé linie: Kdy a proč?

Vazopresin je jediným doporučeným vazopresorem druhé linie, který se má přidat k noradrenalinu, pokud je MAP nedostatečný, namísto eskalace dávky noradrenalinu nebo použití jakýchkoli jiných látek (Evans et al. 2021); indikace katecholamin-refrakterní septický šok, kdy je vaskulární odezva na katecholaminy narušena v důsledku downregulace nebo decouplingu α^1 adrenergických receptorů (Jentzer a Hollenberg 2020). V takových případech, kdy je infuze noradrenalinu na úrovni 0,25–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a MAP je stále neadekvátní, lze k noradrenalinu přidat vazopresin, aby se dosáhlo cílového MAP a zabránilo se prodloužení hypotenze (Evans et al. 2021). Kromě zvýšení MAP má vazopresin také účinky šetřící katecholaminy,

což umožňuje snížení dávky noradrenalinu při zachování cílového MAP (Russell 2011). Tato časná kombinace středních dávek více vazopresorů s komplementárními mechanismy účinku může zabránit toxicitě spojené s vysokými dávkami jedné látky (Jentzer et al. 2018).

Post-hoc analýza studie VASST ukázala, že kombinace vazopresinu a noradrenalinu 0,26 \pm 0,27 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ významně snižuje potřebu renální substituční terapie (RRT) o 55 % u pacientů v septickém šoku s rizikem selhání ledvin (1,5násobek sérového kreatinu podle kritérií RIFLE) a snižuje progresi renálního selhání (Gordon et al. 2010).

V systematickém přehledu 13 randomizovaných kontrolovaných studií (1462 pacientů) bylo přidání arginin-vazopresinu ke katecholaminovým vazopresorům ve srovnání se samotnými katecholaminy spojeno s významně nižším rizikem fibrilace síní (RR, 0,77) (McIntyre et al. 2018). To může souviset se snížením adrenergní stimulace, kterou zajišťuje katecholaminy šetřící účinek arginin-vazopresinu.

Experimentální studie navíc ukázaly, že katecholaminy zužují plicní tepny, zatímco vazopresin nikoli, což rovněž podporuje použití vazopresinu u plicní hypertenze (Currigan et al. 2014).

V retrospektivní multicentrické observační studii byly vyšší dávky noradrenalinu a vyšší koncentrace laktátu při zahájení podávání vazopresinu spojeny s vyšší nemocniční mortalitou

u pacientů se septickým šokem (Sacha et al. 2021). Nejnižší míra mortality byla zaznamenána při zahájení podávání vazopresinu při nižších dávkách ekvivalentních noradrenalinu a nižších koncentracích laktátu. Zahájení podávání vazopresinu v dávce ekvivalentní noradrenalinu 10 µg/min nebo zahájení podávání, když koncentrace laktátu byly nižší než 2,3 mmol/l, bylo spojeno s nižší pravděpodobností úmrtí v nemocnici ve srovnání s oddálením zahájení podávání vazopresinu až do dávky ekvivalentní noradrenalinu 25 µg/min, resp. když koncentrace laktátu překročí 3,9 mmol/l. Každé zvýšení dávky ekvivalentní noradrenalinu o 10 µg/min v době zahájení léčby vazopresinem bylo spojeno s o 20,7 % vyšší nemocniční mortalitou a každé zvýšení koncentrace laktátu o 1 mmol/l v době zahájení podávání vazopresinu bylo spojeno s o 18,4 % vyšší nemocniční mortalitou (Sacha et al. 2021). Tyto závěry potvrzují podobná pozorování ve studii VASST, kde analýza podskupin prokázala sníženou mortalitu při podávání vazopresinu při nižších dávkách noradrenalinu a nižších hladinách laktátu (Russell 2011). Retrospektivní observační data rovněž prokázala souvislost s vyšší odpovědí na vazopresin, byl-li vazopresin podáván při nižších hladinách noradrenalinu, nižších hladinách laktátu a vyšších hladinách arteriálního pH. Odpověď na vazopresin byla spojena se zvýšenou mírou přežití v nemocni-

ci a celkově lepšími výsledky pacientů, jako je vyšší MAP a nižší potřeba katecholaminů, což dále podporuje časné podání vazopresinu (Bauer et al. 2022; Sacha et al. 2018).

Proč Vazopresin?

Vazopresin je endogenní peptidový hormon produkovaný v hypotalamu, který se ukládá a uvolňuje v zadní části hypofýzy (Evans et al. 2021). Na rozdíl od katecholaminů, které dosahují vazokonstrikce prostřednictvím aktivace receptorů α^1 , vazopresin zvyšuje krevní tlak aktivací receptorů V1 na hladkém svalstvu cév (Evans et al. 2021). Tento alternativní způsob účinku umožňuje zvýšení krevního tlaku u septického šoku refrakterního na katecholaminy (Evans et al. 2021) a snížení dávek katecholaminů (Russell 2011).

Kromě toho bylo prokázáno, že sérové hladiny vazopresinu v časných stadiích septického šoku se u většiny pacientů zvyšují, aby se zvrátila hypotenze, ale po 24 hodinách s pokračujícím šokem klesají, což způsobuje „relativní nedostatek vazopresinu“ v důsledku vyčerpání hypotalamohypofyzárních zásob vazopresinu (Russell 2021). To dále podporuje časné podání exogenního vazopresinu během septického šoku.

Vazopresin lze podávat v dávkovacím rozmezí od 0,01IU/min do 0,03IU/min, což umožňuje úpravu dávky na základě dynamiky a potřeb pacienta

(Souhrn údajů o přípravku, Embesin). Eliminační poločas až 20 minut nabízí vysoký stupeň kontroly, protože vazopresorický účinek může být po přerušení infuze rychle zastaven (Tanja a Jürgen 2006).

Studie VASST rovněž prokázala, že vazopresin je při podávání v dávce 0,03IU/min stejně bezpečný jako noradrenalin s podobným výskytem nežádoucích účinků, s tendencí k digitální ischémii (0,5 % noradrenalin vs. 2 % vazopresin, $p=0,11$) (Russell et al. 2008).

Pokyny SSC nedoporučují používat terlipresin, proléčivo analogu vazopresinu s poločasem kolem 6 hodin, kvůli vyššímu výskytu s ním spojených závažných nežádoucích příhod (Evans et al. 2021). Poločas 6 hodin také znemožňuje rychlou downtitraci nebo rychlé zastavení v případě nežádoucích účinků.

Závěr

Časné zahájení podávání vazopresorů u septického šoku prokázalo u pacientů lepší výsledky ve srovnání s opožděným zahájením. Odpověď MAP na tekutiny by měla být vodítkem pro zahájení podávání noradrenalinu jako první linie léčby, zatímco specifitější parametry, jako je neadekvátní MAP, vysoká dávka katecholaminů, hladiny laktátu, arteriální pH a sérový kreatinin, by měly být vodítkem pro časné zahájení podávání vazopresinu jako vazopresoru druhé linie. ■

Reference

Pro úplné reference zašlete e-mail editorial@icu-management.org nebo navštivte:

<https://healthmanagement.org/pdf/article-download/septic-shock-and-vasopressor-initiation-why-earlier-is-better/septic-shock-and-vasopressor-initiation.pdf>


Reference


- Bai X, Yu W, Ji W et al. [2014] Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care*. 18(5):532.
- Bauer SR, Sacha GL, Siuba MT et al. [2022] Association of Arterial pH With Hemodynamic Response to Vasopressin in Patients With Septic Shock: An Observational Cohort Study. *Critical Care Explorations*. 4(2):e0634.
- Colon HD, Patel J, Masic D et al. [2020] Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. 55:145-148.
- Currihan DA et al. [2014] Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries. *Anesthesiology*. 121:930-936.
- Evans L et al. [2021] Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 47(11):1181-1247.
- Gordon AC et al. [2010] The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med*. 36:83-91.
- Hamzaoui O, Shi R. [2020] Early norepinephrine use in septic shock. *J Thorac Dis*. 12(Suppl 1):S72-S77.
- Jentzer JC, Hollenberg SM [2021] Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care. *J Intensive Care Med*. 36(8):843-856.
- Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK et al. [2018] Management of refractory vasodilatory shock. *Chest*. 154(3):416-426.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A [2018] The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical Care Medicine*. 46(6):997-1000.
- McIntyre WF et al. [2018] Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 319(18):1889-1900.
- Russell JA [2011] Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 15(226):1.
- Russell JA, Walley KR, Singer J et al. [2008] Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 358(9):877-87.
- Sacha GL, Lam SW, Wang L et al. [2021] Association of Catecholamine Dose, Lactate, and Shock Duration at Vasopressin Initiation With Mortality in Patients With Septic Shock. *Critical Care Medicine*.
- Sacha GL, Lam SW, Duggal A et al. [2018] Predictors of response to fixed-dose vasopressin in adult patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 8(1):35.
- Summary of Product Characteristics, Empressin 40 I.U./2 ml concentrate for solution for infusion, AT.
- Tanja AT, Jürgen P [2006] The Vasopressin System: Physiology and Clinical Strategies. *Anesthesiology*. 105(3):599-612.
- Vincent JL et al. [2018] Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Ann Intensive Care*. 8(1):107.

Léčba katecholamin refrakterní hypotenze při septickém šoku



 **Zvyšuje střední arteriální tlak**
u katecholamin refrakterního septického šoku^{1,3}

 **Snižuje potřebnou dávku norepinefrinu**
při zachování středního arteriálního tlaku^{1,2}

 **Zvyšuje šance na přežití**
u pacientů s méně závažným septickým šokem (< 15 µm/min NE)⁵ a u pacientů s rizikem AKI (zvýšený kreatinin v séru x 1,5)⁴

Zkrácená informace o léčivém přípravku Embesin 40 IU/2 ml koncentrát pro infuzní roztok

1 ampulka se 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje argipresin acetat odpovídající argipresinu 40 IU (rovnající se 133 mikrogramům). Roztok je čirý, bezbarvý a bez viditelných částic s pH 2,5 - 4,5. **Terapeutické indikace:** Embesin je indikován k léčbě katecholamin refrakterní hypotenze při septickém šoku u pacientů starších 18 let. Ke katecholamin refrakterní hypotenzii dochází, jestliže i přes adekvátní objemovou substituci a aplikaci katecholaminů nelze stabilizovat střední arteriální krevní tlak na cílové hodnoty. **Dávkování a způsob podání:** Terapii se upřednostňuje zahájit během prvních šesti hodin po nástupu septického šoku u pacientů s katecholamin refrakterní hypotenzí, nebo během 3 hodin od nástupu u pacientů s vysokými dávkami katecholaminů. Argipresin má být podáván kontinuální intravenózní infuzí o rychlosti 0,01 IU za minutu pomocí perfusoru / pumpy s motorkem. V závislosti na klinické odpovědi může být dávka zvýšena každých 15 - 20 minut až na 0,03 IU za minutu. U pacientů v intenzivní péči je obvyklý cílový krevní tlak 65 - 75 mm Hg. Argipresin se má používat pouze jako doplněk ke konvenční vazopresorické terapii s katecholaminy. Dávky vyšší než 0,03 IU za minutu mají být aplikovány pouze v nouzových případech, protože mohou způsobit nekrózu střev a kůže a zvyšovat riziko zástavy srdce. Doba léčby má být zvolena podle individuálního klinického obrazu, ale ideálně má být nejméně 48 hodin. Léčba argipresinem nesmí být náhle přerušena, ale má být ukončována postupně podle klinického průběhu stavu pacienta. Celkové trvání léčby argipresinem záleží na uvážení lékaře. **Pediatrická populace:** Argipresin se používá k léčbě vazodilatačního šoku u dětí a kojenců na jednotkách intenzivní péče a během chirurgického zákroku. Vzhledem k tomu, že argipresin ve srovnání se standardní léčbou nevedl ke zlepšení přežití a prokázal vyšší míru nežádoucích účinků, jeho použití u dětí a kojenců se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** nesmí se zaměňovat s jinými léčivými přípravky obsahujícími argipresin s odlišným vyjádřením síly, nesmí být podáván jako bolus při léčbě katecholamin refrakterního šoku, podáván pouze pod přísným a kontinuálním sledováním hemodynamických a orgánově specifických parametrů, terapie s argipresinem má být zahájena pouze tehdy, pokud nemůže být udržován dostatečný perfúzní tlak, a to i přes dostatečnou substituci objemu a aplikaci katecholaminergních vazopresorů, má být používán se zvláštní opatrností u pacientů se srdečními nebo cévními chorobami, argipresin může ve vzácných případech způsobit intoxikaci vodou, má být používán opatrně při epilepsii, migréně, astmatu, srdečním selhání nebo jakémkoli stavu, kdy rychlý nárůst extracelulární vody může způsobit ohrožení. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současné použití karbamazepinu, chlorpropamidu, klofibrátu, močoviny, fludrokortizonu nebo tricyklických antidepresiv může potencovat antidiuretický účinek argipresinu. Současné použití demekloxylinu, norepinefrinu, lithia, heparinu nebo alkoholu může snížit antidiuretický účinek argipresinu. Ostatní interakce viz úplné SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Argipresin nemá být užíván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda argipresin prochází do mateřského mléka a postihuje dítě. Argipresin má být podáván s opatrností u kojících pacientek. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější závažné nežádoucí účinky byly: Život ohrožující arytmie, mezenterická ischemie, ischemie prstů a akutní ischemie myokardu. Časté nežádoucí účinky - arytmie, angina pectoris, ischemie myokardu, periferní vazokonstrikce, nekróza, periorální bledost, břišní křeče, střevní ischemie, kožní nekróza, ischemie prstů. **Podezření na nežádoucí účinky hlase na adresu:** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladu (2 °C až 8 °C). **Doba použitelnosti:** 3 roky, po otevření okamžitě naředte a použijte. **Zvláštní opatření při zacházení:** Připravte infuzní roztok ředěním 2 ml koncentrátu se 48 ml roztoku chloridu sodného 9 mg / ml (0,9%), (což odpovídá 0,8 IU argipresinu na ml). Celkový objem po naředění má být 50 ml. Embesin koncentrát nesmí být podáván bez naředění. Mohou být použity pouze číré a bezbarvé roztoky. Ampulky jsou určeny k jednorázovému použití. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH, Wintergasse 85/1B, 3002 Purkersdorf, Rakousko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO 84/863/16-C, DATUM REVIZE TEXTU:** 14. 6. 2021

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění během hospitalizace. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Dříve, než přípravek předepíšete, seznámte se s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6 2. Russell JA: Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. Crit Care. 2011; 15(226):1-19 3. Dünser M.W.: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, random-ized, controlled study; Circulation.2003 May 13;107(18):2313-9.17. 4. Gordon A.C. et al.: The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. Intensive Care Med 2010; 36:83-91. 5. Russel JA: Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2008; 358:877-87