

VAZOPRESINO PANAUDOJIMAS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Nadežda Ščupakova¹, Povilas Andrijauskas¹, Agnė Jankuvienė¹,
Robertas Stasys Samalavičius^{1,3}, Pranas Šerpytis^{2,3}

¹Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Anesteziologijos, intensyvios terapijos ir skausmo gydymo centras, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas,

³Vilniaus universiteto Skubios medicinos klinika

Raktažodžiai: vazopresinas, sepsis, šokas, miokardo infarktas, kopeptinas, COVID-19, antiagregantai, prieširdžių virpėjimas, vazopresino antagonistai, desmopresinas.

Santrauka

Vazopresinas (AVP) – devynių aminorūgščių peptidas, gaminamas pagumburio branduoliuose. Tai natūralus hormonas, prisidedantis prie organizmo homeostazės palaikymo. Daug metų medicinoje naudojamas sintetinis vazopresinas dėl savo kompleksinių savybių iki šių dienų yra klinikinių tyrimų objektas. Vazopresinas plačiai naudojamas įvairios kilmės šoko gydymui kaip pagalbiniis vazokonstriktorius, siekiant optimizuoti makro- ir mikrocirkuliaciją. AVP bei jo surogatinis biožymuo kopeptinas vis dažniau naudojami kaip ūmaus miokardo infarkto žymenys ar širdies nepakankamumo prognostiniai rodikliai. Literatūroje yra duomenų, kad perioperaciniu laikotarpiu, ar ūmių, su kraujavimu susijusių būklių metu, vazopresinas mažina kraujavimo riziką ir kraujavimo apimtį pacientams, vartojantiems antiagregantus. Daugėja tyrimų apie šio hormono vaidmenį širdies ritmo sutrikimų etiopatogenezeje ir jo antagonistų panaudojimą medicinos praktikoje. Sergant sunkia COVID-19 forma, dažnu atveju būklė komplikuojasi sepsiu, septiniu šoku ir ūminiu respiraciniu distreso sindromu (ŪRDS) su dauginiu organų funkcijos sutrikimu. Vazopresinas, mažindamas plaučių arterijos rezistentiškumą, mažina plautinės hipertenzijos vystymąsi ar progresavimą ŪRDS metu.

Įvadas

Vazopresinas (argininas vazopresinas (AVP), antidiuretinis hormonas) – tai hormonas, devynių aminorūgščių peptidas, gaminamas pagumburio supraoptiniuose ir paraventriculiniuose branduoliuose iš pirmtako preprovazopresino, kaupiamas užpakalinėje hipofizės dalyje, iš kur išskiriamas į kraujotaką [1]. Vazopresinas veikia su G baltymu susiju-

sus receptorius: AVPR1a/V₁ (vazokonstriktinis poveikis), AVPR1b/V₃ (adenokortikotropinio (AKTH) hormono išskyrimo stimuliacija) ir AVPR2/V₂. Veikdamas pastaruosius, skatina vandens reabsorbciją inkstų kanalėliuose (antidiuretinis poveikis) bei Vilebrando faktoriaus, VIII faktoriaus ir audinių plazminogeno aktyvatoriaus išskyrimo stimuliaciją iš endotelio ląstelių [22]. AVP pasižymi ir vazodilatacinio poveikiu kai kurioms kraujagyslių sistemoms, pvz., plaučių arterijoms, galimai aktyvuodamas oksitocino receptorius [1,2].

Vazopresinas seniai plačiai žinomas hormonas, reguliuojantis organizmo skysčių balansą ir palaikantis kraujo osmoliariškumą normos ribose. Svarbus AVP vaidmuo organizmo atsakai į stresą (nespecifinis organizmo atsakas į bet kurį dirgiklį, sutrikdantį homeostazę). Kartu su katecholaminais vazopresinas padeda palaikyti kraujospūdį streso metu. Kaip vazopresorius AVP patvirtintas ir pradėtas naudoti šoko gydymui prieš pusę amžiaus [2]. Literatūroje aprašoma, kad vazodilatacinio šoko metu nedidelėmis dozėmis (0,01 – 0,04 U/min) skiriamas vazopresinas mažina noradrenalino poreikį, palaiko aukštesnį kraujospūdį, gerina diurezę ir mažina plaučių arterijos rezistentiškumą [1].

Sveikų žmonių vazopresino koncentracija kraujyje svyruoja nuo 1 iki 5 pg/ml. Tokio kiekio pakanka palaikyti organizmo skysčių homeostazę, tačiau, kad pasireikštų kraujospūdį didinantis vazokonstriktinis poveikis, reikia aukštesnės AVP koncentracijos (>50 pg/ml). Esant kritinėms būklėms, kaip sunkiai kontroliuojamas kraujavimas ar ūminis miokardo infarktas (ŪMI), koncentracija gali siekti > 500 pg/ml [1]. Kraujyje AVP nestabilus (dažniausiai jungiasi prie trombocitų) ir greitai pašalinamas, todėl jo kiekio nustatymas sunkesnis ir gali būti netikslus. Kopeptinas, 39 aminorūgščių glikopeptidas, preprovazopresino C galinis fragmentas, gaminamas ir išskiriamas į kraujotaką ekvivalentišku vazopresino kiekiu. Kraujotakoje kopeptinas išlieka stabilesnis ilgesnį laiką (tikslėnis jo koncentracijos apskaičiavimas) ir patikimai atspindi vazopresino gamybą, todėl gali būti nau-

dojamas kaip AVP surogatinis biožymuo [1,12]. Pastaruoju metu atsiranda vis daugiau darbų, aprašančių kopeptino, kaip prognostinio rodiklio, vaidmenį gydant cukrinį diabetą, ŪMI ir kitas širdies kraujagyslių ligas.

Šiandien žinomi du vazopresino antagonistai: konivaptanas (AVPR1a ir AVPR2) ir tolvaptanas (AVPR2), kurių naudojimas aprašomas gydant širdies nepakankamumą [1,14].

Yra duomenų apie vazopresino klinikinį panaudojimą, gydant COVID-19 [23]. COVID-19 sukkelto septinio šoko gydymas paremtas sepsio gydymo gairėmis ir pirmo pasirinkimo vazopresorius yra noradrenalinas, tačiau reikėtų įvertinti galimą vazopresino naudą pacientams, kuriems diagnozuota COVID-19 infekcija ir ŪRDS. Vazopresinas, mažindamas plaučių arterijos rezistentiškumą, mažina plaučių hipertenzijos vystymąsi ar progresavimą. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad intensyviosios terapijos pacientams, kuriems buvo skirta vazopresino, o ne noradrenalino, kritinių būklių polineuropatijos dažnis buvo mažesnis [29].

Tyrimo tikslas – atlikti ne vėlesnių kaip 5 metų mokslinių šaltinių, nagrinėjančių vazopresino klinikinę reikšmę, sisteminę analizę ir apibendrinti jo ir jo antagonistų panaudojimo galimybes klinikinėje praktikoje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Duomenys buvo renkami PubMed duomenų bazėje. Analizei naudoti viso teksto straipsniai, kuomet jų pavadinimas, santrauka ir raktažodžiai atitiko apžvalgos tikslą. Analizuotos tik anglų kalba skelbtos publikacijos, pasirodžiusios ne vėliau kaip prieš penkerius metus. Analizei atrinktos ir išanalizuotos 29 publikacijos.

Rezultatai

Vazopresino naudojimas, gydant šoką. Vazodilatacinis šokas yra dažniausiai diagnozuojama šoko forma ligoniams, gydomiems intensyviosios terapijos skyriuje (68% visų šoko atvejų). Pagrindinės vazodilatacinio šoko priežastys – sepsis (iki 91% atvejų), didelės apimties operacijos, anestezija, poūmis miokardo infarktas, anafilaksinė reakcija, nudegimai, pankreatitas ir kt. [2,8].

Septinio šoko metu vystosi makro- ir mikrocirkuliacijos sutrikimai, progresuoja širdies nepakankamumas, periferinių kraujagyslių vazodilatacija, aktyvėja intravaskulinio skysčio ekstravazacija į audinius bei šuntinė kraujotaka. Dėl to sutrinka deguonies pristatymas į ląsteles, vystosi dauginis organų nepakankamumas. Vazopresoriai yra pagrindiniai vaistai, skiriami vazodilataciniam šokui, ypač septiniam, gydyti, kai nėra atsako į adekvačią skysčių terapiją [2,4,8,9]. Pirmo pasirinkimo vazopresorius – norepinefrinas (NE). Tuo atveju, kai septinis šokas yra refrakterinis gydymui NE (nėra atsako į dideles jo dozes), papildomai gali būti

skiriama vazopresino [3]. Skirtingai negu NE, kuris sukelia vazokonstrikciją agonistiškai veikdamas α_1 receptorius, vazopresinas didina kraujagyslių tonusą per V_{1a} receptorius [2]. Literatūroje aprašoma, kad ankstyvuojų septinio šoko laikotarpiu vazopresino koncentracija plazmoje būna žema, todėl egzogeninis jo skyrimas gali duoti teigiamą efektą [3]. Pastaruoju metu atlikta nemažai studijų, lyginančių ligoninių, gydytų dėl septinio šoko, ligos baigtį, taikant gydymui skirtingus vazopresorius. Vienos iš tokių studijų yra VASST (Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock) ir VANISH (The effect of early vasopressin versus norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock). Minėtose studijose nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingo mirštamumo (28 ir 90 dienų) ir nepageidaujamų reakcijų skirtumo tarp gydymo vazopresinu ir NE, tačiau pažymėta, kad vazopresinas gali būti labiau veiksmingas, kai paskiriamas kuo anksčiau, dar esant lengvesnės formos šokui (NE dozė < 15 mg/min). Be to, vazopresinas efektyviau nei NE pagerino inkstų funkciją VASST studijoje ir ženkliai sumažino pakaitinės inkstų terapijos (PIT) poreikį VANISH studijoje [2,3]. Kitas mažos apimties randomizuotas kontroliuojamas tyrimas, lyginęs ankstyvą AVP ir NE paskyrimą su vien NE, atskleidė, kad pirmojoje grupėje vidurinis arterinis spaudimas (VAS) 65 mmHg buvo pasiektas greičiau [24].

Vazoplegija arba žemo sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo (SVR) sindromas, kai stebima organų hipoperfuzija esant gerai išmetimo frakcijai, yra dažnas (9-40 %) reiškinys, pasireiškiantis ligoniams po širdies operacijų. Dažniau stebimas vartojusiems beta blokatorius ir AKF inhibitorius priešoperaciniu laikotarpiu [5]. Neseniai atlikta sisteminė apžvalga atskleidė, kad vazodilatacinis šokas po dirbtinės kraujo apytakos (DKA) siejamas su reliatyviu ar absoliučiu vazopresino trūkumu [6]. Egzogeninio AVP skyrimas ženkliai didina SVR ir VAS, mažinant katecholaminų poreikį [5]. Skiriamas < 0,1 U/min dozėmis vazopresinas gerai toleruojamas ir sukelia mažai nepageidaujamų reakcijų [6]. VANCS studija, tyrusi, ar vazopresinas yra pranašesnis už NE mažinant pooperacinių komplikacijų dažnį ligoniams po širdies operacijų su vazoplegija, aprašė, kad vazopresino grupėje stebėta trumpesnė gydymosi trukmė intensyviosios terapijos skyriuje, retesnis prieširdžių virpėjimo, inkstų nepakankamumo dažnis bei mažesnis PIT poreikis [5,11]. Dar vienoje neseniai atliktoje metaanalizėje aprašoma, kad AVP mažina vazodilatacinio šoko ir naujai atsiradusio prieširdžių virpėjimo atvejų dažnį ligoniams, kuriems atliekamos planinės arba skubiosios širdies operacijos [7].

AVP ir prieširdžių virpėjimas. Neseniai atlikta studija, tyrusi vazopresino vaidmenį širdies aritmijų etiopatogenezeje. Vertinant jos rezultatus, galima daryti išvadas, kad AVP, per V_1 receptorius veikdamas kalcio jonų homeostazę, gali

padidinti prieširdžių virpėjimo atsiradimo dažnį [10], tačiau ankstesnėse publikacijose yra duomenų, kad tai su doze susijęs efektas [3].

Kardiogeninis šokas. Vazopresoriai skiriami beveik 90 proc. kardiogeninio šoko atvejų, kadangi tokioje būklėje esant daugeliui uždegiminių kelių, tokių kaip NO, citokinų ir peroksinitrito, sukeliama kraujagyslių pasipriešinimo mažėjimas [5,8]. Didžioji dauguma šaltinių išskiria NE kaip pirmo pasirinkimo vazopresorių, gydant kardiogeninį šoką, tačiau taip pat nemažai jų aprašo ir vazopresino panaudojimą tam tikrose situacijose [5,6,8]. Vazopresinas tinkamas esant dešiniojo skilvelio nepakankamumui, kadangi dėl savo selektyvumo nedidina plaučių arterijos spaudimo [8]. Šokas, sukeltas aortos vožtuvo stenozės, kai išsaugota išmetimo frakcija, taip pat gali būti gydomas vazopresinu, kadangi yra nuo pokrūvio priklausoma būklė. Esant dinaminei kairiojo skilvelio išmetimo trakto obstrukcijai, dinaminiai gradientai gali būti mažinami didinant pokrūvį ir prieškrūvį, mažinant inotropiją ir ektopiją, palaikant atrioventrikulinį sinchroniškumą bei skatinant sklivelinę dissinchroniją (vazopresinas, landiololis) [5,25]. Esant ūminio miokardo infarkto nulemtam kardiogeniniam šokui (30 % atvejų), vazopresinas nerekomenduojamas, kadangi skirtingai nei septinio ir vazodilatacinio šokų atvejais, jo koncentracija (kaip atsako į MI sukeltą stresą rezultatas) yra 100 kartų aukštesnė ir po reperfuzijos staigiai iki pradinio lygio negrįžta [1,9]. Preklinikiniais tyrimais nustatyta, kad papildomas egzogeninio vazopresino skyrimas tokiu atveju gali sukelti mikrokoronarų vazokonstrikciją, kuri dar labiau pablogina būklę, ypač ligoniams, kuriems taikoma reperfuzinė terapija, nes prisideda prie lėtos tėkmės fenomeno ir išeminio reperfuzinio pažeidimo [1]. Rekomenduojama vazopresino dozė šokui gydyti – 0,03 U/min. Didesnės nei 0,03 – 0,04 U/min dozės siejamos su širdies ir žarnyno išemija, prieširdžių virpėjimo epizodais. Nutraukiant vazopresorius, pradėti rekomenduojama nuo NE, paliekant vazopresiną, kadangi tokiu atveju mažiau trikdoma hemodinamika [26].

Remiantis literatūros duomenimis, vazopresino kaip vaisto pasirinkimas ir naudojimo dažnis priklauso nuo gydančios įstaigos praktikos. Viena apžvalginė kohortinė studija (n=584, 421 pacientas, 532 ligoninės), tyrusi vazopresino vartojimą esant septiniam šokui, nurodė, kad pacientai, gydyti „dažnai vazopresiną skiriančiose ligoninėse“, šio vaisto gavo 2,6 karto daugiau, nei pacientai, gydyti „retai vazopresiną skiriančiose ligoninėse“ [27].

Vazopresinas (koeptinas) – prognostinis rodiklis, gydant širdies ligas. Kaip atsakas į stresą, ŪMI metu AVP koncentracija gali padidėti iki 100 kartų. Daugelyje studijų jau įrodytas vazopresino ir koeptino, kaip prognostinio rodiklio, vaidmuo, ypač svarbus sergančiųjų miokardo in-

farktu atokioms baigtims [1]. Sveikų žmonių vazopresino koncentracija kraujyje svyruoja nuo 0,9 iki 4,6 pmol/l, koeptino nuo 1 iki 4,4 pmol/l. A. Slagman ir kt. savo tyrime aprašė, kad susirgus ŪMI, koeptino koncentracija pakyla labai greitai ir laipsniškai mažėja 12-36 valandų laikotarpiu [28]. Aukščiausia koeptino koncentracija stebima po 4 valandų nuo simptomų pradžios [1]. Palyginus su troponinu, koeptinas pasižymi didesniu jautrumu, diagnozuojant ŪMI ankstyvoje ligos fazėje. Dėl laiko atžvilgiu skirtingo išsiskyrimo modelio, koeptinas ypač naudingas diagnostikai per pirmas tris valandas nuo simptomų pradžios, kai troponino koncentracija būna dar nepadidėjusi [1]. Vienoje studijoje poūmiu miokardo infarkto laikotarpiu nustatytas koeptino kiekis koreliavo su miokardo remodeliacija ir širdies nepakankamumu (ŠN) tarp ligonių, išgyvenusių po ŪMI [1]. Kitame tyrime aukštesnė koeptino koncentracija stebėta pacientų grupėje, kurie mirė nuo ŪMI arba buvo pakartotinai hospitalizuoti dėl ŠN, palyginus su išgyvenusiujų grupe (mediana, 18,5 pmol/l vs 6,5 pmol/l; $p < 0,0005$). Nemažai šaltinių nurodo, kad koeptino koncentracija patikimai koreliuoja su infarkto zonos dydžiu [1]. AVP koncentracija praėjus mėnesiui po miokardo infarkto yra nepriklausomas atokiųjų nepalankių kardiovaskulinių išeičių prognostinis rodiklis, įskaitant ŠN, pakartotiną ŪMI ir mirtį [1,13].

Dar viena plačiai tyrinėjama patologija, susijusi su padidėjusiu AVP (koeptino) kiekiu – metabolinis sindromas. Remiantis studijomis, koeptino koncentracija yra nepriklausomai susijusi su nutukimu, insulino rezistentiškumu ir lėtine uždegimine reakcija [12]. AVP turi didelę reikšmę II tipo cukrinio diabeto (CD) ir kardiovaskulinių ligų išsivystymui ligoniams, kuriems jau diagnozuotas metabolinis sindromas [12,13].

Vazopresino antagonistų panaudojimas klinikinėje praktikoje. AVP svarbus ne tik kaip prognostinis žymuo, bet ir turi didelę reikšmę širdies kraujagyslių ligų patofiziologijoje, todėl manoma, kad jo antagonistų skyrimas galėtų duoti palankių rezultatų. Šiuo metu žinomi du vazopresino receptorių antagonistai: konivaptanas (AVPR1a ir AVPR2) ir tolvaptanas (AVPR2). AVP antagonistai rekomenduojami pacientams, sergantiems lėtiniu ŠN, siekiant sumažinti pokrūvį, pagerinti širdies minutinį tūrį ir padidinti diurezę. Taip pat pabrėžiamas konivaptano naudojimas gydant euvoleminę hiponatremiją, neadekvačią antidiuretino hormono sekreciją bei edemas, esant ŠN [14]. Tyrime su pacientais, sergančiais lėtiniu ŠN (NYHA III-IV klasė), konivaptanas reikšmingai sumažino plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą, dešiniojo prieširdžio spaudimą ir pagerino diurezę, nesukeliant nepageidaujamų reakcijų. Tolvaptanas minimaliai paveikia serumo elektrolitų pasišalinimą per inkstus, todėl naudojamas derinyje su furozemidu yra saugesnis, gydant lėtiniu ŠN ser-

gančius pacientus. Tolvaptanas nesukelia hipotenzijos, todėl nesumažėja kraujo tėkmė inkstuose ir glomerulų filtracijos greitis, o inkstų funkcija mažiau pažeidžiama [14].

Antiagregantų nulemtas kraujavimas ir desmopresino panaudojimas. Dėl demografinių pokyčių, didėjant populiacijos amžiui, vis daugiau žmonių, siekiant sumažinti kardiovaskulinių įvykių riziką, reguliariai vartoja antiagregantus [15]. Tai plati medikamentų grupė, skirtingais mechanizmais slopinanti trombocitų funkciją. Dažniausiai naudojamų antiagregantų poveikis paremtas ciklooksigenazės (COX)-1 slopinimu, stabdant adenozinofosfato (ADP) prisijungimą prie P2Y receptorių ir glikoproteino IIb/IIIa inhibitorių.

Nepaisant teigiamo trombocitų agregaciją veikiančių medikamentų poveikio, šie vaistai didina kraujavimo riziką, ypač traumų, hemoraginių insultų atvejais ir perioperaciniu laikotarpiu. Klinikinėje praktikoje vis dažniau naudojamas medikamentas desmopresinas (1-deamino-8-arginino vazopresinas, DDAVP), sintetinis vazopresino analogas, pasižymintis Vilebrando faktoriaus, VIII faktoriaus ir audinių plazminogeno aktyvatoriaus kiekį didinančiu poveikiu [22]. Klinikinių studijų duomenimis, desmopresinas sumažina perioperacinio kraujavimo riziką pacientams, vartojantiems antiagregantus prieš mažai invazyvias chirurgines, endovaskulines procedūras, pilvo operacijas, angiografinius tyrimus ir po jų [16]. Ankstesnių studijų metu įrodytas teigiamas poveikis skiriant DDAVP širdies chirurgijoje. Tai sumažina kraujo netekimą ir eritrocitų masės transfuzijų poreikį [21]. Vienos studijos metu nustatyta, kad skiriant desmopresiną esant subarahnoidiniam kraujavimui, nepriklausomai nuo to, ar pacientas iki tol naudojo antiagregantus ar ne, pakartotino kraujavimo rizika ankstyvuojų periodu buvo ženkliai mažesnė, lyginant su pacientų grupe, kuri desmopresino negavo [17]. Spontaninių intracerebrinių hemoragijų atvejais, kai pacientas vartojo aspiriną ar dvigubą antiagregacinę terapiją skiriant DDAVP, taip pat gauti teigiami rezultatai – mažesnė hematomos formavimosi apimtis [18-20]. Nepaisant desmopresino sėkmingo panaudojimo mažinant kraujavimo riziką, galimas šio vaisto šalutinis poveikis: veido raudonis, hipertenzija, hiponatremija ir jos nulemtas intrakranijinio slėgio didėjimas [21].

Vazopresinas ir COVID-19. Kol kas nėra publikacijų, kad COVID-19 sukeltam septiniam šokui reikėtų kitokio vazopresorių skyrimo, nei septiniam šokui, sukeltam kitų patogenų, todėl COVID-19 septinio šoko gydymas grindžiamas septinio šoko gydymo gairėmis [23]. Nors pirmo pasirinkimo vazopresorius yra NE, reikėtų nepamiršti, jog vazopresino naudojimas sumažina NE poreikį. Intensyvios terapijos pacientams, kuriems buvo taikoma dirbtinė plaučių ventilacija ir skirtas NE, yra svarbi akumuliacinė NE dozė, susijusi su didesniu kritinių būklių polineuropatijos dažniu [23,29].

Vazopresinas mažina plaučių arterijų rezistentiškumą, sumažindamas plautinės hipertenzijos vystymąsi ar progresavimą, todėl vazopresino skyrimas gali būti naudingas pacientams, kuriems diagnozuota COVID-19 infekcija ir ŪRDS.

Išvados

1. Vazopresinas gali būti saugiai vartojamas kaip antro pasirinkimo vaistas po norepinefrino, gydant septinį šoką. Rekomenduojamas kuo ankstesnis jo skyrimas (kai norepinefrino dozė siekia 0,15 mg/kg/min).

2. Gydant vazoplegiją po širdies operacijų, gali būti naudojamas kaip pirmo pasirinkimo vazopresorius.

3. Kardiogeninio šoko metu gali būti skiriamas esant dešiniojo skilvelio nepakankamumui, kadangi nedidina plaučių arterijos spaudimo, tačiau nerekomenduojamas ūminio miokardo infarkto atveju.

4. Didesnės nei 0,04 U/min vazopresino dozės siejamos su miokardo ir žarnyno išemija, ritmo sutrikimais.

5. Kopeptinas, vazopresino surogatinis biožymuo, naudingas kaip prognostinis rodiklis, gydant daugelį širdies kraujagyslių ligų.

6. Vazopresino receptorių antagonistai gali būti naudojami gydant lėtinį širdies nepakankamumą, kadangi mažina pokrūvį ir skatina diurezę.

7. Desmopresinas gali sumažinti perioperacinio kraujavimo riziką pacientams, vartojantiems antiagregantus.

Literatūra

1. Nobian A, Mohammed A, Spyridopoulos I. The role of arginine vasopressin in myocardial infarction and reperfusion. *Kardiol Pol* 2019;77:908-917. <https://doi.org/10.33963/KP.14986>
2. Chow JH, Abuelkasem E, Sankova S, Hederson RA, Mazzeffi MA, Tanaka KA. Reversal of vasodilatory shock: current perspectives on conventional, rescue, and emerging vasoactive agents for the treatment of shock. *Anesth Analg* 2020;130:15-30. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004343>
3. Russel JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med* 2019;45:1503-1517. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05801-z>
4. Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A, Brienza N, Paladini A, Varrassi G. Vasopressor - sparing action of methylene blue in severe sepsis and shock: a narrative review. *Adv Ther* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01422-x>
5. Levy B, Klein T, Kimmoun A. Vasopressor use in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 2020;26:411-416. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000743>
6. Kunkes JH, Baker WL, Hammond JA, Gluck J. Vasopressin therapy in cardiac surgery. *J Card Surg* 2019; 34:20-27. <https://doi.org/10.1111/jocs.13968>

7. 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.
<https://doi.org/10.1001/jama.2018.4528>
8. Levy B, Buzon J, Kimmoun A. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? *Curr Opin Crit Care* 2019;25:384-390.
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000632>
9. Karami M, Hemradj VV, Ouweneel DM, Uil CA, Limpens J, Otterspoor LC, et al. Vasopressors and inotropes in acute myocardial infarction related cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:2051.
<https://doi.org/10.3390/jcm9072051>
10. Huang J, Chen Y, Lu Y, Lin Y, Chen S, Chen Y. Arginine vasopressin modulates electrical activity and calcium homeostasis in pulmonary vein cardiomyocytes. *J Biomed Sc* 2019;26:71.
<https://doi.org/10.1186/s12929-019-0564-3>
11. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, Rhode A, Landoni G. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: The VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2017;126(1):85-93.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001434>
12. Popovic M, Ebrahimi F, Urwyler SA, Donath MY, Christ-Crain M. The role of IL - 1 in the regulation of copeptin in patients with metabolic syndrome. *Endocrine Connections* 2020;9:715-723.
<https://doi.org/10.1530/EC-20-0197>
13. Cao RY, Zheng H, Hong Y, Zheng Y, Ding Y, Zhao L, et al. Cardiac rehabilitation with targeted intensity improves cardiopulmonary functions accompanying with reduced copeptin level in patients with coronary artery disease. *J Card Transl Res* 2020.
<https://doi.org/10.1007/s12265-020-10055-y>
14. Takagi K, Sato N, Ishihara S, Iha H, Kobayashi N, Ito Y, et al. Differences in pharmacological property between combined therapy of the vasopressin V2 - receptor antagonist tolvaptan plus furosemide and monotherapy of furosemide in patients with hospitalized heart failure. *J Cardiol* 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.05.012>
15. Thorn S, Guting H, Mathes T, Schafer N, Maegele M. The effect of platelet transfusion in patients with traumatic brain injury and concomitant antiplatelet use: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2019;59(11):3536-44.
<https://doi.org/10.1111/trf.15526>
16. Kim JH, Baek CH, Min JY, Kim JS, Kim SB, Kim H. Desmopressin improves platelet function in uremic patients taking antiplatelet agents who require emergent invasive procedures. *Ann Hematol* 2015;94(9):1457-6.
<https://doi.org/10.1007/s00277-015-2384-1>
17. Francoeur CL, Roh D, Schmidt JM, Mayer SA, Falo MC, Agarwal S, et al. Desmopressin administration and rebleeding in subarachnoid hemorrhage: analysis of an observational prospective database. *J Neurosurg* 2019;130(2):502-8.
<https://doi.org/10.3171/2017.7.JNS17990>
18. Feldman EA, Meola G, Zyck S, Miller CD, Krishnamurthy S, Cwikla GM, et al. Retrospective assessment of desmopressin effectiveness and safety in patients with antiplatelet-associated intracranial hemorrhage. *Crit Care Med* 2019;47(12):1759-65.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004021>
19. Mengel A, Stefanou MI, Hadaschik KA, Wolf M, Stadler V, Poli K, et al. Early administration of desmopressin and platelet transfusion for reducing hematoma expansion in patients with acute antiplatelet therapy associated intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2020;48(7):1009-17.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004348>
20. Barletta JF, Abdul-Rahman D, Hall ST, Mangram AJ, Dzandu JK, Frontera JA, et al. The role of desmopressin on hematoma expansion in patients with mild traumatic brain injury prescribed pre-injury antiplatelet medications. *Neurocrit Care* 2020.
<https://doi.org/10.1007/s12028-019-00899-x>
21. Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G, Crivellari M, Doree C, Estcourt LJ, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017;15(2):263-72.
<https://doi.org/10.1111/jth.13576>
22. Andersen L, Hvas A, Hvas C. Effect of desmopressin on platelet dysfunction during antiplatelet therapy: a systematic review. *Neurocrit Care* 2020.
<https://doi.org/10.1007/s12028-020-01055-6>
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
24. Hammond DA, Ficek OA, Painter JT, McCain K, Cullen J, Brotherton AL, et al. Prospective open-label trial of early concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy* 2018;38(5):531-538.
<https://doi.org/10.1002/phar.2105>
25. Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2017;136:232-268.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>
26. Jeon K, Song JU, Chung CR, Yang JH, Suh GY. Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS). *Crit Care* 2018;22(1):131.
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2034-9>
27. Vail EA, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Wunsch H. Epidemiology of vasopressin use for adults with septic shock.

- Ann Am Thorac Soc 2018;13(10):1760-1767.
28. Slagman A, Searle J, Muller C, Mockel M. Temporal release pattern of copeptin and troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome and spontaneous acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2015;61:1273-1282.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240580>
29. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (Covid - 19). *Intensive Care Med* 2020; 46(5):854-887.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>

THE ROLE OF VASOPRESSIN IN CLINICAL PRACTICE

N. Ščupakova, P. Andrijauskas, A. Jankuvienė,
R.S. Samalavičius, P. Šerpytis

Keywords: vasopressin, sepsis, shock, myocardial infarction, copeptin, COVID – 19, antiplatelet therapy, atrial fibrillation, vasopressin antagonists, desmopressin.

Summary

Arginine vasopressin (AVP) is a hormone that is produced in the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus and stored in the posterior pituitary gland of neurohypophysis. Agonism of vasopressin V_1 receptors causes vascular vasoconstriction, while agonism of V_2 receptors in kidney leads to retention of free water and release of von Willebrand factor, factor VIII, and tissue plasminogen activator from endothelial cells. Stimulation of V_3 receptors causes increased adrenocorticotropic hormone production. Vasopressin is a potent vasoconstrictor and is also widely known as the main regulator of overall water balance, keeping blood osmolality in the normal range. In addition, AVP is involved in stress response, which is defined as a nonspecific body response to any factor that disturbs homeostasis. Vasopressin is more commonly used in the

management of different classes of shock. Some data suggest that vasopressin can be a potentially safe and noninferior alternative to norepinephrine in the treatment of septic shock. Physiological replacement with exogenous vasopressin results in significant increases in systemic vascular resistance and mean arterial pressure with decreased catecholamine requirement in patients with vasoplegia after cardiac surgery. What is more, AVP use may be advocated during right ventricular failure as it does not increase pulmonary arterial pressure. Copeptin, a 39 – amino acid glycopeptide, is the C - terminal fragment of preprovasopressin, which is cosecreted in an equimolar amount with AVP into the circulation can act as a surrogate biomarker for vasopressin. Copeptin has shown to provide additional diagnostic sensitivity for early discrimination of acute myocardial infarction and has a predictive value for the outcome of many cardiovascular diseases. Currently there are two AVP antagonists: conivaptan and tolvaptan, which are used in patients with congestive heart failure. Desmopressin (DDAVP) is a synthetic analogue of AVP. DDAVP is known to increase the plasma concentrations of von Willebrand factor, coagulation factor VIII and tissue plasminogen activator. DDAVP improves bleeding time and increases platelet aggregation in patients undergoing non-cardiac surgery, patients suffering intracerebral or subarachnoid hemorrhage while receiving antiplatelet therapy. No published information has yet indicated that Covid – 19 induced septic shock requires a different vasopressor management than already existing guidelines. Covid – 19 patients at the ICU suffer from acute respiratory distress syndrome requiring ventilation (ARDS). ARDS is associated with pulmonary arterial hypertension. As vasopressin does not constrict pulmonary arteries, it may be beneficial to use.

Correspondence to: nadia.scupakova@gmail.com

Gauta 2020-08-19