

Molekularni mehanizmi vazoplegije

Rkman, Deni

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:396049>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-12-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Deni Rkman

Molekularni mehanizmi vazoplegije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Deni Rkman

Molekularni mehanizmi vazoplegije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za medicinsku biologiju Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Frane Paića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
3.1. Definicija	1
3.2. Kriteriji	2
4. ČIMBENICI RIZIKA	2
5. MOLEKULARNI MEHANIZMI	5
6. LIJEČENJE	9
7. ZAKLJUČAK	12
8. ZAHVALE	13
9. LITERATURA	14
10. ŽIVOTOPIS	23

POPIS KRATICA

3-MST – 3-merkaptopiruvat sumpor-transferaze

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (*engl. angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

ANP – atrijskog natriuretski peptid

ATP – adenzin trifosfat

AVPR1/AVPR2 – arginin vazopresin receptor 1/2 (*engl. arginine vasopressin receptor 1/2*)

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

cAMP-PKA – cAMP ovisna proteinska kinaza A

CBS – cistationin beta-sintaza

CGL – cistationin gama-liaza

cGMP – ciklička gvanozin-monofosfata

CPB – kardiopulmonalna premosnica (*engl. cardiopulmonary bypass*)

CPBG – operacija aortokoronarnog premoštenja (*engl. coronary artery bypass grafting*)

eNOS/NOS3 – endotelna dušik oksid sintetaza (*engl. endothelial NOS*)

ET-1 – Endotelin-1

ETA receptora – endotelin A receptor

iNOS/NOS2 – inducibilna dušik oksid sintetaza (*engl. inducible NOS*)

INR – *engl. international normalized ratio*

IP₃ – inozitol 1,4,5-trifosfat

K_{ATP} – ATP-osjetljivi kalijski kanali

LVAD – lijeva mehanička potpora srca (*engl. left ventricular assisted device*)

MAP – srednji arterijski tlak (*engl. mean arterial pressure*)

nNOS/NOS1 – neuralna dušik oksid sintetaza (*engl. neuronal NOS*)

NO – dušikov oksid

NOS – dušik oksid sintetaza (*engl. nitric oxide synthase*)

ONOO⁻ – peroksinitrit

PGI₂ – prostaciklin

PT – *engl. prothrombin time*

PTGS2/COX-2 – *engl. prostaglandin-endoperoxide synthase 2/cyclooxygenase-2*

SVR – sistemska vaskularna rezistencija

TBSA – ukupna površina tijela (*engl. total body surface area*)

TNF- α – čimbenik tumorske nekroze- α (*engl. tumor necrosis factor α*)

VS – vazoplegični sindrom

1.SAŽETAK

Molekularni mehanizmi vazoplegije

Deni Rkman

Vazoplegija predstavlja gubitak tonusa krvnih žila koji nastankom vazodilatacije i hipotenzije dovodi do distributivnog oblika šoka. Vazoplegični sindrom (VS) karakterizira hipotenzija uz smanjenu sistemsku vaskularnu rezistenciju (SVR) što može dovesti do hipoperfuzije organa unatoč normalnom ili povećanom srčanom volumenu. Javlja se u 9% do 44% bolesnika nakon postavljanja kardiopulmonalne prenosnice. Transplantacija srca, opekline i sepsa neki su od čimbenika rizika koji mogu dovesti do vazoplegije. Molekularni mehanizmi koji dovode do vazoplegije su složeni, brojni i ne do kraja razjašnjeni. Inducibilna dušik oksid sintetaza (iNOS) čija je ekspresija u ovom stanju povećana, kao odgovor na čimbenike upale proizvodi povećanu koncentraciju dušičnog oksida (NO). Putem povećanja intracelularne koncentracije cikličkog gvanozin-monofosfata (cGMP) onemogućuje vazokonstrukciju koja dovodi do hipotenzije. Povećana koncentracija NO i smanjena koncentracija vazopresina aktivacijom K_{ATP} kanala dovode do hiperpolarizacije stanične membrane koja sprječava ulazak kalcija putem kalcijjskih naponskih kanala. Prostaciklini, endotelin-1, sumporovodik, komponentne komplekta, slobodni radikali, kortikosteroidi i rezistencija na kateholamine također imaju ulogu u nastanku vazoplegije. U nemogućnosti terapije noradrenalinom i vazopresinom, potencijalne putevi liječenja predstavljaju metilensko modrilo, hidrosikobalamin, hidrokortizon, vitamin C, angiotenzin II, agonisti α_1 i blokatori β_2 receptora. Daljnja istraživanja su potrebna da se pronađe adekvatan režim liječenja.

Ključne riječi: vazoplegija, vazoplegični sindrom (VS), dušikov oksid (NO), K_{ATP} kanali

2. SUMMARY

Molecular mechanisms of vasoplegic syndrome

Deni Rkman

Vasoplegia is a loss of vascular muscle tone which leads to distributive shock by the vasodilation and hypotension. Vasoplegic syndrome (VS) is characterized by hypotension with reduced systemic vascular resistance (SVR) which can lead to hypoperfusion of the organs despite normal or increased cardiac output. It occurs in 9% to 44% of patients after cardiopulmonary bypass surgery. Heart transplantation, burns and sepsis represent some of the clinical factors that can cause vasoplegia. Molecular mechanisms leading to vasoplegia are complex, numerous and not entirely clarified. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) which expression in this condition is increased, produces an increased concentration of nitric oxide (NO) in response to inflammatory factors. By increasing the intracellular concentration of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), it prevents vasoconstriction which leads to hypotension. Increased NO concentration and decreased vasopressin concentrations by activation of K_{ATP} channels result with hyperpolarization of cell membrane that prevents calcium influx through voltage-gated calcium channels. Prostacyclins, endothelin-1, hydrogen sulphide, complement components, free radicals, corticosteroids and catecholamine resistance also have the role in aetiology of vasoplegic syndrome. When patients become refractory to noradrenaline and vasopressin, the potential treatment modalities include methylene blue, hydroxycobalamin, hydrocortisone, vitamin C, angiotensin II, α_1 agonists and β_2 receptor blockers. Further research is needed to find the adequate treatment regimen.

Keywords: vasoplegia, vasoplegic syndrome (VS), nitrogen oxide (NO), K_{ATP} channel

3. UVOD

3.1. Definicija

Vazoplegija označava prekomjerni gubitak tonusa vaskularnih mišića koji dovodi do distributivnog šoka (1). Poznat kao i „vazodilatacijski šok“, ovo stanje uključuje višestruku i raznovrsnu etiologiju te na kraju rezultira nekontroliranom vazodilatacijom (2). Vazoplegični sindrom (VS) karakterizira značajna hipotenzija uz smanjenu sistemsku vaskularnu rezistenciju (SVR) što može dovesti do hipoperfuzije organa unatoč normalnom ili povećanom srčanom volumenu (3). To dovodi do smanjene perfuzije tkiva i metaboličke acidoze. Patofiziologija vazoplegije je multifaktorijalna i kompleksna na staničnoj razini, međutim gubitak vaskularnog tonusa uglavnom je rezultat upalnog odgovora (4). Sindrom se javlja u 9% do 44% bolesnika nakon postavljanja kradiopulmonalne premosnice (CPB; *engl. cardiopulmonary bypass*) (5). Vazoplegični sindrom je čest nakon velikih kardiovaskularnih operacija i povezana je s lošijim ishodom, uglavnom zbog zatajenja organa. Postoperativna vazoplegija povezana je s većom učestalošću zatajenja bubrega, dužim boravkom u bolnici i većom stopom smrtnosti (6). Istraživanja su pokazala da je pojavnost vazoplegije nakon operacije pacijenata bez preoperativnih značajki rizika 5% do 25% dok se kod onih s predisponirajućim faktorima javlja u rasponu od 30% do 50% slučajeva (6,7). Kod transplantacije srca incidencija vazoplegičnog sindroma je čak 19% (8). Iako su vazoplegija i VS opisani još 1950-ih tek su posljednih desetljeća počeli dobivati potrebnu pažnju i fokus znanstvenika uslijed porasta operacija i transplantacija srca (9). Nedostatak znanja, neadekvatna terapija, visoka smrtnosti, povećan broj pacijenata koji podliježe intervencijama koja mogu dovesti do VS su svakako razlozi koji nas navode da su potrebna daljnja istraživanja na ovom području.

3.2. Kriteriji

Kriteriji za VS nisu sasvim ujednačeni i još postoje prijepori oko njihovog definiranja. Najuvrženiji stav uključuje: [1] teška hipotenzija [srednji arterijski tlak (MAP; *engl. mean arterial pressure*) <50 mm Hg] bez jasno prepoznatljivog uzroka i rezistentna na terapiju kateholaminima [(norepinefrinska infuzija (N0,15 µg /kg/min)); [2] nizak SVR (SVRI <1600 dyn·seg/cm⁵·m²); [3] normalni ili povećani srčani volumen (srčani indeks N 2,2 L /min/ m²); i [4] bez odgovora na standardni pristup ekspanzije volumena i terapiju kateholaminima (10).

4. ČIMBENICI RIZIKA

Čimbenici rizika koji dovode do vazoplegije i VS su još predmet istraživanja i nisu do kraja definirani. Dok s jedne strane ima onih s jasnom uzročno-posljedičnom vezom, s druge strane nalazimo one koji su tema rasprava i prijepora te kontradiktornih rezultata. Najopsežnije istraživanja čimbenika rizika za pojavu vazoplegije provedeno je na pacijentima podvrgnutim različitim kardiovaskularnim operacijama. Jedan od značajnijih preoperativnih čimbenik rizika svakako je zatajenje bubrega.

Za razliku od toga, protektivni učinak je pokazala hipertenzija (11).

Transfuzija krvi je bila jedan od prvih uočenih rizičnih čimbenika. Povećavanjem koncentracije medijatora upale u plazmi doprinosi razvoju vazoplegije. Transfuzija eritrocita, svježe smrznuta plazme i transfuzija trombocita povećaju prevalenciju VS (12). Primjena heparina i nekorištenje inotropnih lijekova u preoperativnom i intraoperativnom period povezano je s većom učestalošću VS te je ishemijska

kardiomiopatija bila dominantna etiologija kod pacijenata koji su razvili vazopleigju (8). Korištenje kardiopulmonalne premosnice izvjestan je rizični čimbenik. Levin i suradnici su pokazali da u prosjeku 20% pacijenata razvije VS nakon nakon operacije kardiopulmonalnom premosnicom. Uočili su i da klinički značajni pad u srednjem arterijskom tlaku nakon korištenja CPB povećava šansu za VS.

Ti pacijenti imaju i povećanu bolničku smrtnost i/ili produžen boravak u bolnici. Dodatni preoperativni čimbenici rizika su korištenje ACE inhibitora i beta blokatora, dok je intraoperativni rizik korištenje aprotinina (13).

Bolesnici koji su bili podvrgnuti izoliranoj operacija aortokoronarnog premoštenja (CABG; *engl. coronary artery bypass grafting*) imali su značajno manju učestalost vazopleigije u odnosu na bolesnike s kombiniranom operacijom aortokoronarnog premoštenja i operacijom zalistaka.

Također, pacijenti s prethodnim kardiokirurškim operacijama imaju povećanu incidenciju vazopleigije (11). Međutim, prilikom operativnih zahvata na aorti uz istovremeno pothlađivanje pacijenta primijećena je manja incidencija vazopleigija (13). To se pripisuje izrazitoj hipotermiji koja u ovom slučaju može imati važnu ulogu smanjujući upalni odgovor izazvan izvantjelesnom cirkulacijom (14).

Osim transplantacije srca i transplantacija jetre nosi rizik za vazoplegični sindrom (15).

Također i transplantacija bubrega može biti povezana sa VS (16).

Zabilježeno je više slučajeva u kojima je vazopleigija rezultat teških opekline. Jaksille i suradnici su uspješno liječili dva pacijenata metilenskim modrilom koji su imali 95% i 80% ukupne površine tijela zahvaćeno opeklinama (TBSA; *engl. total body surface area*) (17).

Kod liječenja vazoplegije, oba su pacijenta bila refraktorna na terapiju noradrenalinom i vazopresinom dok su pokazali značajno poboljšanje primjenom metilenskog modrila.

Kao uzročnikom vazoplegije pokazala se i sepsa, a rezultati istraživanja pokazuju da bi genomske promjene u ekspresiji ključnih regulatornih proteina vaskularnih glatkih mišića mogle biti odgovorne za teški tijek sepse (18).

Tescon i suradnici su podijelili vazoplegiju na blagu [zahtjeva terapiju samo jednom vrstom vazokonstriktora, primjerice liječenje vazopresinom, noradrenalinom ili visokom dozom adrenalina ($>5 \mu\text{g}/\text{min}$)] te srednju ili tešku koje zahtijevaju dva ili više vazokonstriktora (19). U svom istraživanju su pokazali su da je 67 pacijenata (26.6%) s lijevom mehaničkom potporom srca (LVAD; *engl. left ventricular assist device*) razvilo blagu vazoplegiju dok je 57 pacijenata (22.6%) razvilo srednje tešku vazoplegiju. Korištenje intravenskog heparina i površina tijela $>1.9 \text{ m}^2$ (BSA; *engl. body surface area*) pokazali su se neovisnim prediktorima za razvoj postoperativnog vazoplegičnog sindroma (8). Zabilježen je i slučaj teškog vazoplegičnog šoka izazvanog predoziranjem metforminom (20). Iz navedenog vidimo da su brojni i raznovrsni čimbenici rizika uključeni u nastajanje i razvoj vazoplegije.

Dok su neki potkrijepljeni brojnim istraživanjima i poznati već desetljećima drugi su zabilježeni samo u pojedinim slučajevima i tek trebaju biti objašnjeni do kraja. Svakako, treba uzeti u obzir i druge komorbiditete pacijenata koji podliježu kardiokirurškim zahvatima.

Daljnja istraživanja su potrebna da bi se kvantitativno i kvalitativno razlučili svi čimbenici rizika i njihova uloga u patofiziologiji bolesti.

5. MOLEKULARNI MEHANIZMI

Molekularna pozadina i (pato)fiziologija vazoplegije se sastoji od interaktivne mreže brojnih čimbenika koji nisu u potpunosti do kraja razriješeni. U pozadini svega nalazi se nemogućnost kontrakcije glatkih mišića krvnih žila, karakteristično za vazodilatacijski oblik šoka. Jednu od ključnih uloga imaju ioni kalcija (Ca^{2+}), koji vežući se za kalmodulin dovode do fosforilacije lakog lanaca miozina.

Fosforilacija miozina omogućuje aktivaciju miozin ATP-aze pomoću aktina te privlačenjem miozinskih glavica poprječnih mostova uzrokuju kontrakciju (21). Molekularni čimbenici koje dovode do vazodilatacije, poput dušičnog oksida (NO) i atrijskog natriuretskog peptida (ANP), putem povećanja intracelularne koncentracije cikličkog gvanozin-monofosfata (cGMP) aktiviraju odgovarajuću kinazu koja interakcijom s miozin fosfatazom defosforilira miozin i tako onemogućuje kontrakciju što dovodi do vazodilatacije i hipotenzije.

S druge strane, noradrenalin i angiotenzin II vezanjem za stanične receptore povećavanjem koncentracije kalcijevih iona u stanici dovode do kontrakcije mišića (22). Membranski potencijali također imaju važnu ulogu u mehanizmu nastanka vazoplegije. Otvaranjem ATP-ovisnog kalijevog kanala (K_{ATP}), dolazi do izlaska kalija iz stanice čime dolazi do hiperpolarizacije stanične membrane koja sprječava ulazak kalcija putem kalcijevih naponskih kanala (23).

U normalnim uvjetima K_{ATP} kanali su zatvoreni, dok za vrijeme tkivne hipoksije povećana koncentracija laktata i vodikovih iona te smanjena koncentracije ATP-a dovodi do njihove aktivacije (24,25).

Upravo aktiviranjem K_{ATP} kanala povećana koncentracija dušičnog oksida i smanjena koncentracija vazopresina dovodi do vazodilatacije (26).

NO nastaje aktivnošću enzima dušik oksid sintetaze (NOS; engl. nitric oxide synthase) koji ima 3 izoformna oblika. Dva su oblika konstitutivna i kalcij neovisna, endotelna i neuralna dušik kisik sintetaza (eNOS/NOS3 - engl. endothelial NOS; nNOS/NOS1 – engl. neuronal NOS), dok je treći inducibilni izomer enzima, iNOS (inducibile NOS/NOS2), kalcij neovisan i inducibilan.

Kao odgovor na čimbenike upale, iNOS proizvodi povećanu koncentraciju NO (27). Smatra se da su za povećanu ekspresiju iNOS zaslužni različiti citokini kao što su interleukin-1 β , interleukin-6, čimbenik tumorske nekroze α (TNF α), interferon- γ te adenzin (28). Uzimajući u obzir učinak NO koji dovodi do vazodilatacije i hipotenzije, ne iznenađuje pronalaženje povišenih koncentracija njegovih metabolita za vrijeme septičnog šoka (29).

Osim toga, istraživanja su pokazala da ugradnja kardiopulmonalne prenosnice između ostalog potiče i aktivaciju komplementa i leukocita, otpuštanje endotoksina te oslobađanje različitih upalnih medijatora uključujući slobodne radikale kisika, metabolite arahidonske kiseline, citokine, faktor aktivacije trombocita, dušikov oksid i endoteline (30). Ovo nam ukazuje da se u pozadini postoperativne vazoplegije nalazi bar dijelom upalni odgovor. Važnu ulogu u nastanku vazoplegičnog šoka ima i vazopresin. Vazopresin, antidiuretski hormon, je hormon kojeg sintetiziraju neuroni hipotalamusa, a iz stražnjeg režnja hipofize se otpušta u krv.

Dok putem AVPR2 (engl. arginine vasopressin receptor 2/vasopressin V2 receptor) receptora smještenih u kanalićima bubrega regulira propusnost vode, interakcijom s AVPR1 receptorima glatkih mišića krvnih žila uzrokuje vazokonstrikciju (31).

Za vrijeme šoka, koncentracija vazopresina u krvi pokazuje bifazični tijek. U početnom stadiju se povećava 20 do 200 puta da bi se kasnijem periodu njegova koncentracija smanjila ispod normalne razine (32).

Više je mogućih uzorka ovom padu koncentracije, a neki od njih su iscrpljivanje zaliha neurohipofize, autonomna disfunkcija i povećano oslobađanje NO unutar stražnjeg režnja hipofize, što može smanjiti sintezu vazopresina (33).

Smanjena koncentracija vazopresina za vrijeme vazoplegije predstavlja problem, jer vazopresin direktno inaktivira K_{ATP} kanale u glatkim mišićima krvnih žila te njihovom inaktivacijom sprječava se ulazak kalijevih iona koji hiperpolarizacijom onemogućuju ulazak kalcija putem kalcijevih naponskih kanala (34). Štoviše, vazopresin smanjuje učinak povišene koncentracije cGMP-a prouzrokovane djelovanjem NO i smanjuje sintezu iNOS (35). Njegovom smanjenom koncentracijom ovaj učinak je izostavljen te su stvoreni preduvjeti za nastanak prekomjerne vazodilatacije.

Ugradnjom kardiopulmonalne prenosnice i prolaskom krvi kroz nju nizom reakcija dolazi do povećanja aktivnosti i koncentracije kalikreina, bradikinina, faktora XIIa i aktivatora tkivnog plazminogena (36). C5a i C5b-9 komponente komplekta (zgrušavanje krvi) koje se aktiviraju za vrijeme ugradnje kardiopulmonalne prenosnice direktno doprinose aktivaciji neutrofila i trombocita (37).

Ovi brojni čimbenici djelovanjem na endotelne stanice dovode do povećane proizvodnje NO koji svojim učinkom dovodi do vazodilatacije (5).

Također, endotelne stanice u upalnom odgovoru na kardiopulmonalnu prenosnicu stvaraju povećanu količinu prostaciklina (PGI_2) koja uzrokuje agregaciju trombocita (38). Svoj učinka PGI_2 postiže i poticanjem vazodilatacije posredovane cAMP-PKA (cAMP ovisna proteinska kinaza A) (39,40).

Endotelin-1 (ET-1) je protein koji svoj vazokonstriktorni učinak na glatke mišiće krvnih žila postiže aktivacijom endotelin A (ETA) receptora koja dovodi do povišenja intracelularne koncentracija kalcijevih iona (41).

S druge strane, za vrijeme upalnog odgovora endotelin-1 pokazuje štetan učinak na krvne žile aktivacijom različitih signalnih puteva koji dovode do povećane sinteze interleukina 1 i interleukina 6 (IL-1, IL-6) te čimbenika tumorske nekroze- α (TNF- α) (42). Sumporovodik (H_2S) nastaje djelovanjem enzima cistationin beta-sintaze (CBS), cistationin gama-liaze (CGL) i 3- merkaptopiruvat sumpor-transferaze (3-MST), a svoju ulogu, između ostalog, pronalazi u upalnim procesima, sinaptičkoj transmisiji, tonusu krvnih žila, transkripciji, angiogenezi te je poznat i njegov citoprotektivni učinak. Dokazana je njegova povišena koncentracije u plazmi za vrijeme septičnog šoka (43). U kisik-ovisnim reakcijama, H_2S doprinosi nastanku vazodilatacijskog šoka aktivacijom K_{ATP} kanala i inhibicijom citokrom c oksidaze (44,45). Također, H_2S u međudjelovanju s NO inhibira njegov vazorelaksacijski učinak (46).

U patofiziologiji vazoplegije važnu ulogu ima i pojava rezistencije na kateholamine. Ekspresija α -1 adrenergičnih receptora ovisi o težini sepse (47).

U blagoj sepsi je njihov broj povećan, u srednjem obliku se vraća na normalne razine dok je u teškoj sepsi njihov broj smanjen. Upravo o fazi u kojoj se daju kateholamini bi mogao ovisiti i ishod liječenja.

Svoju ulogu u nastanku vazoplegiju pronalaze i slobodni radikali. Superoksidni anion redukcijom NO stvara peroksinitrit (ONOO⁻) koji oksidacijom različitih molekula uzrokuje endotelnu disfunkciju i onemogućuje vaskularnu konstrikciju dovodeći do kardiovaskularnog kolapsa u septičnom šoku (48).

Kortikosteroidi su steroidna skupina hormona koja regulira različite stanične funkcije uključujući razvoj, homeostazu, metabolizam i upalu (49).

Djelovanje kortikosteroida važno za vazoplegiju se očituje se u inhibiranju sinteze PTGS2/COX-2 (*engl. prostaglandin-endoperoxide synthase 2/cyclooxygenase-2*) i inducibilne NOS te u povećavanju ekspresije kateholaminskih receptora (50). Uz to, pokazalo se i da steroidi povisuju koncentraciju nekih sekundarnih glasnika kao što su inozitol 1,4,5-trifosfat (IP₃), cAMP, and Ca²⁺ (51).

Problem nastaje ako se prilikom šoka razvije kortikosteroidna insuficijencija čime nestaje i njihov navedeni učinak. Razlog tome može biti nastanak adrenalne insuficijencije ili relativne insuficijencije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (52,53).

Možemo vidjeti da se brojni molekularni mehanizmi nalaze iza nastanka vazoplegije. Njihovom zajedničkom interakcijom koja se odvija istovremeno na više razina dolazi do stanja šoka kojem nije jednostavno pristupiti. Neki čimbenici međusobno sinergijski djeluju, dok se drugi poništavaju što u konačnici rezultira nastankom kompleksnog stanja. Različiti putevi koji u konačnici dovode do vazodilatacije i hipotenzije čine vazoplegiju složenom za liječenje.

Važnost razumijevanja molekularnih mehanizama i patofiziologije ključan je korak u pronalasku adekvatnih terapijskih mjera.

6. LIJEČENJE

Imajući u vidu različite molekularne mehanizme koji sudjeluju u nastanku vazoplegije možemo zaključiti da postoje različite terapijski pristupi u njenom liječenju.

Također, brojni čimbenici rizika liječenje rade još složenijim. Dok su neke terapijske mjere poznate dugi niz godina, druge se tek otkrivaju. Postoji potreba pronalaska adekvatnijeg i učinkovitijeg režima liječenja kako bi i sami ishodi liječenja vazoplegije poboljšali.

Primarno se javljaju vazodilatacija i hipotenzija koju je potrebno regulirati. Tradicionalno, upotreba kateholamina se smatra prvom linijom liječenja septičnog šoka čiju patofiziologiju povezujemo s onom kod vazoplegičnog šoka (54).

Oni djeluju putem adrenergičkih receptora, α i β (55). Iako i noradrenalin, adrenalin, fenilefrin i dobutamin povisuju srednji arterijski tlak kao prvi lijek izbora uzima se noradrenalin koji je pokazao brojne prednosti u odnosu na druge kateholamine, od manje nuspojava do povišenja srčanog indeksa bez povišenja srčane frekvencije (56,57). Međutim, može doći do rezistencije na kateholamine uslijed smanjene ekspresije α -1 receptora tijekom teškog oblika šoka (47). Također, na umu treba imati i potencijalni nastanak nuspojava do kojih može dovesti terapija noradrenalinom (58).

U ovom trenutku možemo imati koristi od davanja vazopresina pacijentima. Za vrijeme vazodilatacijskog šoka može se javiti smanjenje koncentracije vazopresina (33). Nadoknada vazopresina pokazala je da ima učinak na povišenje srednjeg arterijskog tlaka i na smanjenje potrebe za kateholaminima (59).

Putem AVP1 receptora inhibira K_{ATP} kanale u perifernim krvnim žilama čime dovodi do podizanja krvnog tlaka (60). Iako pokazuje povoljne učinke, visoke doze

vazopresina mogu uzrokovati srčanu ili splanhičnu ishemiju te se treba koristiti u onim situacijama kada drugi vazopresori ne mogu postići željeni učinak (61).

Terlipresin, analog vazopresina koji ima dulji poluživot je također potencijalni lijek izbora (62). Pokazalo se da terlipresin uspješno povišuje srednji arterijski tlak i smanjuje potrebu za kateholaminima (63). U usporedbi s vazopresinom smanjuje broj trombocita te su daljnja istraživanja potrebna kako bi se preciznije utvrdio njegov sigurnosni profil (64).

Metilensko modrilo predstavlja jednu od mogućih učinkovitih terapijskih mjera. Ovaj inhibitor guanilat-ciklaze direktno inhibira sintezu NO i sprječava nastajanje cGMP čime prevenira nastanak cGMP ovisne vazodilatacije (65). Istraživanja i pojedini prikazi slučajeva su pokazali učinkovitost metilenskog modrila u smanjenju mortaliteta pacijenata i poboljšanja ishoda liječenja (66,67).

Pošto ne djeluje putem adrenergičnih receptora svoju ulogu dodatno pronalazi kod pacijenata refraktornih na terapiju kateholaminima.

Treba imati na umu i nepoželjnu stranu liječenja metilenskim modrilom. Interferira s pulsним oksimetrom koji tom prilikom pokazuje lažno niže rezultate (68). Pojava methemoglobinemije i serotoninske toksičnosti kao nuspojava liječenja metilenskim modrilom ukazuju na potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo njegovo mjesto u liječenju vazoplegije (69,70). Hidroksikobalamin, poznat kao i vitamin B12, ima već svoju poznatu ulogu u liječenju otrovanja cijanidom. Međutim, inhibicijom sinteze NO dovodi do hipertenzije čime može pomoći u liječenju vazoplegije (71).

Nema dokaza da uzrokuje methemoglobinemiju i sindrom pa je pogodan za liječenje pacijenata koji imaju predispoziciju za ova stanja. Može interferirati s dijalizom, prolazno podići razinu hemoglobina i kreatinina, mijenjati vrijednosti PT (*engl.*

prothrombin time) i INR (*engl. international normalized ratio*) te u nedostatku većih istraživanja tek je potrebno utvrditi njegovu ulogu u liječenju VS (72).

Kombinacija vitamina C, tiamina i hidrokortizona pokazala je dobre rezultate u liječenju septičnog šoka prevenirajući progresivnu disfunkciju organa, akutnu ozljedu bubrega i smanjujući mortalitet (73). Također, pokazalo se da hidrokortizon u septičnom šoku normalizira odgovor krvnih žila na fenilefrin (74).

Angiotenzin II uz svoju vazokonstriktornu ulogu pokazao je i značajno smanjenje potrebe za noradrenalinom (75). Iako je studija dokazala da angiotenzin II podiže krvni tlak u pacijenata s vazodilatacijskim šokom koji prethodno nisu adekvatno odgovarali na terapiju noradrenalinom, potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se utvrdio cjelokupni učinak kod ove vrste pacijenata (76).

Svoju ulogu u liječenju vazoplegije pokazuju, a daljnjim studijama će se točnije evaluirati, i α_2 agonisti kao klonidin i selektivni β_1 blokatori kao što je esmolol (2).

7. ZAKLJUČAK

Vazoplegija predstavlja izazov suvremenoj medicini uslijed složenog molekularnog mehanizma, brojnih čimbenika rizika i nepostojanja adekvatnog režima liječenja. Interakcijom brojnih čimbenika (pato)fiziologija vazoplegije postaje kompleksna. Najčešće se javlja prilikom kardiovaskularnih operacija, opekline i sepse kada je potrebno biti naročito oprezan po pitanju mogućeg nastanka vazoplegičnog šoka.

Terapijske mjere iako postoje nisu u potpunosti zadovoljavajuće zbog pojave rezistencije na pojedine lijekove (noradrenalin), širokog spektra nuspojava (primjerice

ishemija srca, methemoglobinemija, serotoniniski sindrom) te nepostojanja odgovarajućeg terapijskog modaliteta za sve pacijente sa razvijenim vazoplegičnim sindromom te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se otkrio bolji pristup liječenju.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj majci bez koje danas ne bih bio tu gdje jesam.

Zahvaljujem se također i svom mentoru doc.dr.sc. Frani Paiću na pomoći tijekom pisanja diplomskog rada koji mi ovo područje medicine učinio iznimno zanimljivim.

9. LITERATURA

1. Becker T, Zanchim MC, Becker T, Compher C, Chittams J, Sammarco T, et al. Nursing management of patient with severe TBI. *Indian J Crit Care Med.* 2018;33(1):28–33.
2. Levy B, Auchet T, Jacquot A, Fritz C, Kimmoun A, Tahon E. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care.* 2018;22(1):52.
3. Abou-Arab O, Martineau L, Bar S, Huette P, Amar A Ben, Caus T, et al. Postoperative Vasoplegic Syndrome Is Associated With Impaired Endothelial Vasomotor Response in Cardiac Surgery: A Prospective, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(5):2218–24.
4. Zeng LA, Hwang NC. Vasoplegia: More Magic Bullets? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(5):1308–9.

5. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac Vasoplegia Syndrome. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):80–8.
6. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(2):140–4.
7. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, et al. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2006;61(10):938–42.
8. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK, et al. Risk factors and outcomes for “vasoplegia syndrome” following cardiac transplantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2004;25(3):327–32.
9. Progressive vasoplegia during transfusion in post-shock vasomotor disequilibrium. *Press Med*. 1952;10(60(32)):692.
10. Liu H, Yu L, Yang L, Green MS. Vasoplegic syndrome: An update on perioperative considerations. *J Clin Anesth*. 2017;40:63–71.
11. Dayan V, Cal R, Giangrossi F. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;1–7.
12. Alfirevic A, Xu M, Johnston D, Figueroa P, Koch CG. Transfusion increases the risk for vasoplegia after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(3):812–9.
13. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*. 2009;120(17):1664–71.
14. Kamler M, Goedeke J, Pizanis N, Milekhin V, Schade FU, Jakob H. In vivo effects of hypothermia on the microcirculation during extracorporeal circulation. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2005;28(2):259–65.

15. Fischer GW, Bengtsson Y, Scarola S, Cohen E. Methylene Blue for Vasopressor-Resistant Vasoplegia Syndrome During Liver Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(3):463–6.
16. Denny JT, Burr AT, Balzer F, Tse JT, Denny JE, Chyu D. Methylene blue treatment for cytokine release syndrome-associated vasoplegia following a renal transplant with rATG infusion: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1915–20.
17. Jaskille AD, Jeng JC, Jordan MH. Methylene blue in the treatment of vasoplegia following severe burns. *J Burn Care Res.* 2008;29(2):408–10.
18. Zheng W, Kou Y, Gao F -I., Ouyang X -h. Enzymatic changes in myosin regulatory proteins may explain vasoplegia in terminally ill patients with sepsis. *Biosci Rep.* 2016;36(2):e00305–e00305.
19. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WHW, et al. Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Hear Lung Transplant.* 2012;31(3):282–7.
20. Graham RE, Cartner M, Winearls J. A severe case of vasoplegic shock following metformin overdose successfully treated with methylene blue as a last line therapy. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:1–5.
21. Burgdorff AM, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res.* 2018;46(4):1303–10.
22. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures—Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(2):1013–22.

23. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev.* 2017;77(4):1165–232.
24. Davies NW. Modulation of ATP-sensitive K⁺ channels in skeletal muscle by intracellular protons. *Nature.* 1990;343(6256):375–7.
25. Edmund C. Keung QL. Lactate Activates ATP-sensitive Potassium Channels in Guinea Pig Ventricular Myocytes. *Phys Bull.* 1981;32(12):384–384.
26. Quayle JM, Standen NB. KATP channels in vascular smooth muscle. *Cardiovasc Res.* 1994;28:797–804.
27. Vanini F, Kashfi K, Nath N. The dual role of iNOS in cancer. *Redox Biol.* 2015;6:334–43.
28. Landry Donald W, Oliver Juan A. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345(8):588–95.
29. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, et al. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg.* 1991;214(5):621–6.
30. Wan S, Leclerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997;112(3):676–92.
31. Oghlakian G, Klapholz M. Vasopressin and vasopressin receptor antagonists in heart failure. *Cardiol Rev.* 2009;17(1):10–5.
32. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1 - Receptor physiology. *Crit Care.* 2003;7(6):427–34.
33. Mentzelopoulos S, Sotiria Gkizioti. Vasogenic shock physiology. *Open Access Emerg Med.* 2011;1.

34. Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I. Vasopressin modulates K(+)-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2017;263(2):H491–6.
35. Umino T, Kusano E, Muto S, Akimoto T, Yanagiba S, Ono S, et al. AVP inhibits LPS- and IL-1 β -stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol Physiol*. 2017;276(3):F433–41.
36. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2011;113(6):1319–33.
37. Rinder CS, Rinder HM, Smith BR, Fitch JCK, Smrth MJ, Tracey JB, et al. Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1564–72.
38. Dorris SL, Peebles RS. PGI₂ as a regulator of inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:1–9.
39. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid Receptors: Structures, Properties, and Functions. *Physiol Rev*. 2017;79(4):1193–226.
40. Parkington HC, Coleman HA, Tare M. Prostacyclin and endothelium-dependent hyperpolarization. *Pharmacol Res*. 2004;49(6):509–14.
41. Motegi SI. Endothelin. *Syst Scler*. 2016;95499:155–71.
42. Lambden S, Creagh-brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic. 2018;1–8.
43. Li L, Bhatia M, Zhu YZ, Zhu YC, Ramnath RD, Wang ZJ, et al. Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse. *FASEB J*. 2005;19(9):1196–8.
44. Koenitzer JR, Isbell TS, Patel HD, Benavides GA, Dickinson DA, Patel RP, et

- al. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O₂-dependent manner. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2007;292(4):H1953–60.
45. Szabó C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(11):917–35.
46. Ali MY, Ping CY, Mok YYP, Ling L, Whiteman M, Bhatia M, et al. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br J Pharmacol*. 2006;149(6):625–34.
47. Hwang T-L, Lau Y-T, Huang S-F, Chen M-F, Liu M-S. Changes of α 1-adrenergic receptors in human liver during intraabdominal sepsis. *Hepatology*. 1994;20(3):638–42.
48. Liaudet L, Rosenblatt-Velin N PP. Role of Peroxynitrite in the Cardiovascular Dysfunction of Septic Shock. Vol. 11, *Current Vascular Pharmacology*. 2013. p. 196–207.
49. Sivapriya Ramamoorthy, Cidlowski JA. Corticosteroids-Mechanisms of Action in Health and Disease Sivapriya. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):15–31.
50. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: Corticotherapy in sepsis. *Crit Care*. 2004;8(2):122–9.
51. De Bosscher K, Haegeman G. Minireview: Latest Perspectives on Antiinflammatory Actions of Glucocorticoids. *Mol Endocrinol*. 2008;23(3):281–91.
52. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31(1):141–5.
53. Schroeder S, Wichers M, Klingmuller D, Hofer M, Lehmann LE, von Spiegel T, Hering R, Putensen C, Hoeft A SF. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit*

Care Med. 2001;29(2):310–6.

54. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304–377 p.

55. Strosberg AD. Structure, function, and regulation of adrenergic receptors. Protein Sci. 1993;2(8):1198–209.

56. Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Patrick Biston, M.D., Jacques Devriendt, M.D., Christian Madl, M.D., Didier Chochrad, M.D., Cesar Aldecoa, M.D., Alexandre Brasseur, M.D., Pierre Defrance, M.D., Philippe Gottignies, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D. PD. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. N Engl J Med. 2010;362:779–89.

57. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. Intensive Care Med. 1997;23(3):282–7.

58. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. Norepinephrine: Not too much, too long. Shock. 2015;44(4):305–9.

59. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. Intensive Care Med. 2006;32(11):1782–9.

60. Shi WW, Yang Y, Shi Y, Jiang C. K(ATP) channel action in vascular tone regulation: from genetics to diseases. Sheng Li Xue Bao. 2012;64(1):1–13.

61. Asfar P, Bracht H, Radermacher P. Impact of vasopressin analogues on the

gut mucosal microcirculation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(2):351–8.

62. Mattos ÂZ, Schacher FC, Mattos AA. Vasoconstrictors in hepatorenal syndrome – A critical review. *Ann Hepatol [Internet].* 2019;18(2):287–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.12.002>

63. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dünser M, Rehberg S, Van Aken H, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: The DOBUPRESS study. *Br J Anaesth.* 2008;100(4):494–503.

64. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Crit Care.* 2009;13(4):1–14.

65. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? *Anesth Analg.* 2016;122(1):194–201.

66. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):496–9.

67. Dumbarton TC, Minor S, Yeung CK, Green R. Prolonged methylene blue infusion in refractory septic shock: A case report. *Can J Anesth.* 2011;58(4):401–5.

68. SCOTT DM, COOPER MG. Spurious Pulse Oximetry With Intrauterine Methylene Blue Injection. *Anaesth Intens Care (1991),*19,267-284. 1991;19:267–84.

69. McRobb CM, Holt DW. Methylene blue-induced methemoglobinemia during cardiopulmonary bypass? A case report and literature review. *J Extra Corpor Technol.* 2008;40(3):206–14.

70. Top WMC, Gillman PK, de Langen CJ, Kooy A. Fatal methylene blue associated serotonin toxicity. *Neth J Med.* 2014;72(3):179–81.

71. Weinberg JB, Chen Y, Jiang N, Beasley BE, Salerno JC, Ghosh DK. Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(12):1626–32.
72. Shapeton AD, Mahmood F, Ortoleva JP. Hydroxocobalamin for the Treatment of Vasoplegia: A Review of Current Literature and Considerations for Use. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(4):894–901.
73. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest.* 2017;151(6):1229–38.
74. Bellissant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine - Mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(3):293–303.
75. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): A pilot study. *Crit Care.* 2014;18(5):1–9.
76. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 2017;377(5):419–30.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 23. kolovoza 1994. godine u Dubrovniku. Osnovu i srednju školu sam završio u Korčuli. Tijekom školskih dana sam aktivno trenirao plivanje i rukomet. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam u akademskoj godini 2013./2014. Od prve godine studija uključujem se u rad Studentskog zbora Medicinskog fakulteta i Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC). Borba za studentska prava, promicanje interesa studenata i volontiranje ispunjavaju moje vrijeme. Tijekom dva mandata sam član Studentskog zbora te postajem članom Fakultetskog vijeća. Na četvrtoj godini studija otkrivam želju za bavljenjem znanstvenim radom koja rezultira objavom znanstvenog članka i aktivnošću na međunarodnim kongresima. Na Sveučilišnoj razini pokrećem Odbor za

studentsku zdravstvenu zaštitu s ciljem edukacije studenata na područja zdravstva i promocije zdravih stilova života. Dobitnik sam Dekanove i Rektorove nagrade. Kako bih unaprijedio iskustvo i znanje provodim mjesec dana na studentskoj praksi u psihijatrijskom centru u Kopenhagenu. Jedno od područja interesa na kojem radim je javno zdravstvo te se kao predsjednik Studentske sekcije za javno zdravstvo „Andrija Štampar“ aktivnom bavim ovom temom. Za vrijeme studija obnašam funkciju člana Vijeća biomedicinskog područja i Senata Sveučilišta u Zagrebu.