

Zespół poperfuzyjny – co nowego?

Vasoplegic syndrome – current status

Ewa Kucewicz-Czech¹, Jacek Puzio¹, Michał Zembala², Roman Przybylski³, Bronisław Czech³, Jacek Wojarski³, Marcin Maruszewski³, Piotr Knapik¹



¹Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Opieki Pooperacyjnej ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

²Oddział Kliniczny Kardiologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

³Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2007; 4 (1): 45–48

Streszczenie

Zespół niskich oporów naczyniowych wiktający operacje kardiologiczne z użyciem krążenia pozaustrojowego jest konsekwencją uwalniania cytokin. Jest on jedną z form zespołu poperfuzyjnego. Charakteryzuje go: niskie ciśnienie krwi, niskie ciśnienia napełniania serca, obniżone systemowe opory naczyniowe, prawidłowe lub podwyższone wartości rzutu minutowego serca i kwasica metaboliczna. Do wystąpienia zespołu predysponują: upośledzona funkcja serca, terapia heparyną i preparatami inhibitorów konwertazy angiotensyny. Leczenie objawów polega na podawaniu leków obkurczających naczynia. Zdarza się, że opory naczyniowe nie reagują na wzrastające dawki lewonoru. W przypadkach *wasoplegii* odpornej na lewonor można rozważyć podanie błękitu metylenu w dawce 2 mg/kg. Preparat stosowany w tej dawce nie wywołuje objawów ubocznych. Błękit metylenu jest inhibitorem tlenu azotu, który wydaje się odgrywać wiodącą rolę w etiologii zespołu niskich oporów naczyniowych.

Słowa kluczowe: zespół poperfuzyjny, krążenie pozaustrojowe, błękit metylenu.

Abstract

Low systemic vascular resistance is a recognized complication of cardiopulmonary bypass and it is related to activation of an inflammatory response. A release of proinflammatory cytokines can cause a systemic inflammatory response contributing to generalized profound vasodilatation. Vasoplegia syndrome was defined using the following criteria: hypotension, low filling pressures, normal or elevated cardiac index, low peripheral resistance and metabolic acidosis. Low ventricular ejection fraction, preoperative ACE inhibitors and heparin use are the independent risk factors for the development of postoperative vasoplegia syndrome. Treatment of this syndrome requires the use of vasopressive agents but in some cases prolonged vasoplegia is resistant to norepinephrine. In these situations a single dose of methylene blue can restore systemic vascular resistance. When a dose no greater than 2 mg/kg is administered side effects do not occur. Methylene blue is a nitric oxide inhibitory drug which probably plays an important role in occurrence of vasoplegic syndrome.

Key words: vasoplegic syndrome, cardiopulmonary bypass, methylene blue.

Pierwsze zakończone sukcesem krążenie pozaustrojowe zostało przeprowadzone w maju 1953 r. Doktor John Gibbon zastosował tę technikę w czasie operacji zamknięcia ubytku przegrody międzyprzedsionkowej u pięcioletniej dziewczynki. Od tego wydarzenia minęło ponad 50 lat. Czas ten został wykorzystany na udoskonalenie sprzętu poprzez wdrażanie coraz nowocześniejszych rozwiązań. Powszechne stosowanie krążenia pozaustrojowego pozwoliło na poznanie jego niekorzystnych następstw, znanych jako zespół poperfuzyjny, którego nie wyeliminowało użycie nawet najbardziej zaawansowanych technik i materiałów. Rozcień-

czenie czynników krzepnięcia i zaburzenia funkcji płytek krwi są przyczyną koagulopatii. Uwolnienie cytokin może spowodować uogólnioną reakcję zapalną (ang. *systemic inflammatory response*), czego konsekwencją jest uraz reperfuzyjny mięśnia sercowego, uszkodzenie płuc i zespół *plegii* naczyniowej (ang. *vasoplegic syndrom – VS*) [1].

Prace eksperymentalne i kliniczne dowiodły obecności krążących prozapalnych cytokin we krwi pacjentów w czasie krążenia pozaustrojowego i po jego zakończeniu, podobnie jak to ma miejsce we wstrząsie i posocznicy [2]. Przyczyną uwalniania cytokin jest kontakt krwi z obcymi powierzch-

Adres do korespondencji: Ewa Kucewicz-Czech, Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Opieki Pooperacyjnej ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 373 37 24, e-mail: kardanest@slam.katowice.pl

niami urządzenia do krążenia pozaustrojowego, prowokujący aktywację układów: krzepnięcia, kalikreiny, fibrynolizy i dopełniacza, rozpoznawanych jako zespół mediatorów urazu poperfuzyjnego [3]. Efektem końcowym kaskadowego uwalniania cytokin jest aktywacja komórek śródbłonna i adhezja leukocytów. Uaktywnione neutrofile uwalniają cytotoksyczne proteazy i wolne rodniki tlenowe, które są odpowiedzialne za niewydolność narządową po operacjach serca. Proteazy powodują destrukcję struktur wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych, naruszają szczelność naczyń mikrokrążenia, czego konsekwencjami klinicznymi są obrzęki i zaburzenia elektrolitowe. Stopień nasilenia reakcji zapalnej wydaje się korelować z czasem krążenia pozaustrojowego i zaklepowania aorty. Mediatory reakcji zapalnej uwalniane są także w mechanizmie endotoksemii. W krążeniu pozaustrojowym endotoksemia może być wynikiem translokacji bakterii z jelit. Uszkodzenie bariery jelitowej jest konsekwencją niedokrwienia trzewnego i zaburzeń funkcji komórek Kupffera.

Przyczyną uwalniania cytokin jest nie tylko samo krążenie pozaustrojowe. Zespół małego rzutu serca, który czasem towarzyszy operacjom kardiologicznym, czy nagłe zatrzymanie krążenia prowadzą do urazu niedokrwiennego tkanek, którego konsekwencją jest także uwolnienie cytokin. Po przywróceniu prawidłowego krążenia krwi mamy do czynienia z reperfuzyją i jej następstwami.

Zmiany humoralne w okresie okołoperacyjnym są przyczyną aktywacji genowej i w następstwie produkcji nowych białek mających swój udział w rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej. Proces ten wymaga czterech godzin do zainicjowania syntezy białka, szczytowa produkcja następuje po 8–24 godzinach, zależnie od rodzaju kodującego genu [2].

Praktyka kliniczna wskazuje, że wielu pacjentów dobrze toleruje krążenie pozaustrojowe, co dowodzi indywidualnej reakcji na stymulację prozapalną. Dobra tolerancja krążenia pozaustrojowego wiąże się z obecnością rezerw organizmu i fizjologicznych mechanizmów stanowiących przeciwwagę dla uogólnionej reakcji zapalnej. Aktywacja komórek śródbłonna ma charakter przejściowy. Traci on swoje adhezyjne właściwości w momencie, kiedy poziom cytokin wraca do granic normy, czyli po 24–48 godzinach.

Chorzy operowani współcześnie w dużej części charakteryzują się ograniczonymi rezerwami fizjologicznymi i dlatego narażeni są w sposób szczególny na konsekwencje urazu operacyjnego.

Niskie, systemowe opory naczyniowe (ang. *low systemic vascular resistance syndrome*), towarzyszące operacjom serca z użyciem krążenia pozaustrojowego, są charakterystyczne dla 8–10% pacjentów [4]. Dominującym objawem jest hipotensja we wczesnym okresie pooperacyjnym, wymagająca zastosowania leków obkurczających naczynia. Mechanizm uaktywnienia *plegii* naczyniowej jest niejasny, ale ma związek z uogólnioną reakcją zapalną. Sprawcą niskich oporów naczyniowych we wstrząsie septycznym jest prawdopodobnie tlenek azotu (NO), produkowany w nadmiernych ilościach pod wpływem krążącej endotoksyny. Tlenek azotu jest wszechobecną cząsteczką o bardzo waż-

nej roli w wielu procesach fizjologicznych. Jest on produkowany w komórkach mięśnia sercowego i śródbłonna naczyń z L-argininy w obecności syntazy NO (ang. *nitric oxide synthase* – NOS). Tlenek azotu dyfunduje w głąb ściany naczynia, gdzie stymuluje metabolizm cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), który odpowiada za rozkurcz mięśniówki gładkiej. Tlenek azotu hamuje także uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwów współczulnych [5]. Syntazę stymuluje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, który rośnie w odpowiedzi na mediatory uwalniane z płytek krwi (ATP, ADP, serotonina, trombina), neurotransmitery (acetylocholina, substancja P), peptydy (bradykini-na) i hormony (angiotensyna, histamina). Poza tym produkcja tlenku azotu jest stymulowana przez czynniki fizyczne, takie jak cykliczne zmiany ciśnienia krwi czy mechaniczne tarcie strumienia krwi o komórki śródbłonna (siła ścinająca – ang. *shear stress*) [6]. Myles i wsp. porównali poziom metabolitów tlenku azotu we krwi i moczu w dwóch grupach chorych [7]. Pierwszą grupę stanowili chorzy po operacjach kardiologicznych, którzy rozwinęli zespół niskich oporów naczyniowych we wczesnym okresie pooperacyjnym. Druga grupa pacjentów przeżyła leczenie kardiologiczne bez żadnych powikłań. Autorzy nie wykazali różnic w poziomie metabolitów tlenku azotu pomiędzy badanymi grupami. Na tej podstawie sugerują brak związku między zespołem niskich oporów systemowych a wzmożoną produkcją tlenku azotu. Zupełnie przeciwną opinię prezentuje Yiu i wsp., którzy próbują powiązać rozwój objawów zespołu niskich oporów naczyniowych z działaniem tlenku azotu [8]. Autorzy stawiają hipotezę sugerującą stymulujący, bezpośredni wpływ metabolitów prozapalnych, uwalnianych w krążeniu pozaustrojowym, na zwiększoną syntezę cGMP i uwrażliwienie komórek mięśniówki gładkiej naczyń na działanie tlenku azotu. Swoją teorię opierają na doświadczeniach własnych i doniesieniach, które ukazały się w czasopiśmie medycznych, dotyczących spektakularnych efektów terapeutycznych po podaniu błękitu metylenowego u pacjentów z zespołem *wazoplegii*, który rozwinął się po krążeniu pozaustrojowym. Mechanizm aktywacji i uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz wiodąca rola tlenku azotu w patofizjologii tego zjawiska uzasadniają szybką interwencję terapeutyczną z użyciem inhibitorów syntezy NO w leczeniu zespołu niskich oporów naczyniowych [9]. Błękit metylenowy i wazopresyna hamują syntezę cGMP na różnych etapach jej powstawania. Oba leki ograniczają objawy uogólnionej reakcji zapalnej.

Zespół niskich oporów systemowych charakteryzują: hipotensja (średnie ciśnienie tętnicze poniżej 50 mmHg), niskie ciśnienia napełniania (centralne ciśnienie żyłne poniżej 5 mmHg, ciśnienie zaklinowania poniżej 10 mmHg), prawidłowy lub podwyższony indeks sercowy, niskie naczyniowe opory systemowe (poniżej 800 dyn/s/cm⁵) i konieczność stosowania leków obkurczających naczynia mimo ciągłego uzupełniania łożyska naczyniowego płynami [9]. Część chorych odpowiada na podanie *wazopresorów* przywróceniem prawidłowego napięcia ścian naczyń. Pozostali wymagają wzrastających dawek norepinefryny, a w obrazie klinicznym

pojawia się dodatkowo kwasica metaboliczna. Przedłużająca się powyżej 36–48 godzin *wazoplegia* źle rokuje, zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności wielonarządowej, a nawet zagraża niepomyślnym, ostatecznym wynikiem leczenia [4]. Pojawia się więc konieczność szybkiego i agresywnego leczenia odpornej na norepinefrynę *wazoplegii*. Leyh i wsp. proponują w takiej sytuacji podanie błękitu metylenu [4]. W prezentowanej pracy autorzy stosowali standard postępowania, polegający na podawaniu norepinefryny u chorych, u których rozwinął się zespół *wazoplegii*. Dawkę lewonoru zwiększano do wartości powyżej 0,4 µg/kg/min. W przypadkach, w których lewonor w podanej dawce nie przywracał wartości ciśnienia do granic normy, zdecydowano się na wlew błękitu metylenowego. Lek podawano w pojedynczej dawce 2 mg/kg, w infuzji trwającej 20 minut. Na uwagę zasługuje fakt bardzo szybkiej interwencji terapeutycznej. Błękit metylenowy podawano średnio w 136 ± 48 minut po zakończeniu operacji i w średnio 51 ± 28 minut po włączeniu lewonoru do terapii. Zaproponowana przez autorów dawka błękitu nie powodowała skutków ubocznych. Błękit metylenowy obarczony jest szeregiem działań ubocznych, wśród których do najważniejszych należą: zaburzenia rytmu serca, obkurczenie naczyń wieńcowych, obniżenie rzutu minutowego serca, redukcja ukrwienia trzewnego i nerkowego, wzrost oporów w krążeniu płucnym i zaburzenia wymiany gazowej w płucach. Obserwuje się także przemijający wzrost aktywności gamma glutamylotranspeptydazy. Błękit metylenowy powoduje dodatkowo zmianę zabarwienia moczu na kolor zielony, która ustępuje po trzech dniach. Charakterystyczne są także przebarwienia skóry. Nie stwierdzono jednak trwałych uszkodzeń skóry po podaniu błękitu w proponowanych dawkach [10]. Pagni i wsp., którzy stosowali błękit w dawce 2 mg/kg, obserwowali przejściowy rytm węzłowy i dodatkowe skurcze komorowe [11]. Objawy ustąpiły po zwolnieniu prędkości infuzji. Levin i wsp. podawali błękit metylenu w dawce 1,5 mg/kg, a czas infuzji wydłużyli do 60 minut [9]. W grupie chorych z zespołem niskich oporów systemowych leczonych błękitem metylenowym nie obserwowano powikłań śmiertelnych. Śmiertelność wśród pacjentów z zespołem *wazoplegii* leczonych *placebo* wyniosła 21,4%. Autorzy podkreślają skuteczność terapii z zastosowaniem inhibitora tlenu azotu.

Inhibitorem tlenu azotu jest także wazopresyna. W normalnych warunkach jej stężenie po krążeniu pozaustrojowym przewyższa sześciokrotnie normę. U chorych z rozwiniętym zespołem *wazoplegii* stężenie wazopresyny po zakończeniu krążenia pozaustrojowego jest niskie. Być może jest to efekt podwyższonego poziomu przedsionkowego hormonu natriuretycznego. Dodatkowo uwalnianie wazopresyny hamuje niska aktywność układu autonomicznego, charakterystyczna dla pacjentów z niewydolnością krążenia. Argenziano i wsp. uzupełniali stężenie wazopresyny we krwi, stosując wlew ciągły u pacjentów z zespołem *wazoplegii*, która rozwinęła się po operacji z użyciem krążenia pozaustrojowego. Uzyskali w ten sposób normalizację oporów naczyniowych przy jednoczesnej redukcji dawek leków obkurczających naczynia [12]. Autorzy podkreślają wstępny

charakter badań i sugerują konieczność potwierdzenia wyników na większym liczebnie materiale.

Zespół niskich oporów naczyniowych występuje częściej u chorych z istotnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (poniżej 35%). Wytłumaczeniem tej zależności jest wpływ krążenia pozaustrojowego na już istniejącą aktywację układu cytokin, charakterystyczną dla niewydolności serca. Statystycznie częściej zespół rozpoznaje się w grupie chorych leczonych przed zabiegiem inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. *ACE inhibitors*). Efektem działania leków z tej grupy jest obniżenie poziomu angiotensyny II i wzrost stężenia bradykininy. W czasie krążenia pozaustrojowego funkcja płuc zostaje wyłączona, a co za tym idzie, zahamowany zostaje metabolizm bradykininy. Dodatkowo preparaty ACE inhibitorów o przedłużonym czasie działania zachowują swoją aktywność w okresie pooperacyjnym. Kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zespołu *wazoplegii* jest przedoperacyjne stosowanie heparyny. Lek ten podaje się w świeżym zawale lub w niestabilnej postaci choroby wieńcowej. Oba stany przebiegają z nadmierną aktywacją układu współczulnego i podwyższonym poziomem endogennych katecholamin. W tych szczególnych przypadkach krążenie pozaustrojowe przyczynia się do uszczuplenia endogennych zapasów amin i w okresie po operacji obniżeniu ulega stan napięcia naczyń ze wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia zespołu *wazoplegii* [1].

Ozal i wsp. wyselekcjonowali grupę chorych predysponowanych do wystąpienia zespołu niskich oporów naczyniowych w okresie pooperacyjnym i podawali im profilaktycznie błękit metylenu, odnosząc pełny sukces terapeutyczny, nie obserwując jednocześnie objawów ubocznych [10].

W grupie chorych po transplantacji serca dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia zespołu *wazoplegii* jest duża powierzchnia ciała (BSA) biorcy. Restrykcyjny dobór dawcy do masy ciała i wzrostu biorcy ma istotne znaczenie w ograniczeniu częstości wystąpienia patologicznie niskich oporów naczyniowych po zabiegu. Przedoperacyjne stosowanie amin katecholowych chroni biorcę przed wystąpieniem niskich oporów systemowych w okresie pooperacyjnym [13]. Terapia ACE inhibitorami w tej grupie chorych nie ma wpływu na częstość występowania zespołu *wazoplegii*. Stan oporów naczyniowych u chorych po transplantacji serca uzależniony jest nie tylko od stężenia krążących cytokin uwolnionych w czasie krążenia pozaustrojowego, ale także od konsekwencji humoralnych reakcji immunologicznych, generowanych w odpowiedzi na antygeny pochodzące z narządu dawcy. Kofidis i wsp. opisali udaną interwencję terapeutyczną błękitem metylenu u pacjenta z rozwiniętym zespołem *wazoplegii* po transplantacji serca [14].

W Klinice Kardiologii i Transplantologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze od kilku miesięcy stosujemy błękit metylenowy w leczeniu pooperacyjnej *wazoplegii*. Nasze skromne doświadczenie wskazuje na zasadność podawania błękitu w pierwszych godzinach po stwierdzeniu niskich oporów naczyniowych opornych na terapię lewonorem. Próby leczenia rozwiniętego zespołu *wazoplegii* z zaczynającą się niewydolnością narządową nie przyno-

szą pożądanego efektu. Byliśmy świadkami spektakularnego odstawienia wlewu lewonoru (dawka 0,3 µg/kg/min) bezpośrednio po podaniu błękitu metylenu u pacjenta ze skrajnie upośledzoną funkcją lewej komory, u którego w kilka godzin po operacji wystąpiło dramatyczne obniżenie oporów naczyniowych, wymagające wzrastających dawek lewonoru. Podjęliśmy ryzyko zastosowania błękitu u chorego z rozwiniętym zespołem *wazoplegii* i nadciśnieniem płucnym, będącym konsekwencją wieloletniej wrodzonej wady serca. Chory otrzymywał lewonor w dawce 0,4 µg/kg/min. Od momentu zakończenia krążenia prowadzono insuflację tlenkiem azotu w dawce 30 ppm. W czasie infuzji błękitu metylenu nie obserwowano wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej.

Nasze wstępne obserwacje potwierdzają przydatność błękitu metylenowego w leczeniu patologicznie niskich oporów naczyniowych u chorych po operacjach z użyciem krążenia pozaustrojowego. Wydaje się, że zdobędzie on stałe miejsce wśród leków stosowanych w terapii u chorych po operacjach kardiochirurgicznych.

Piśmiennictwo

1. Mekontso-Dessap A, Hotel R, Soustelle C, Kirsch M, Thebert D, Loisanse DY. Risk factors for post-pulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1428-1432.
2. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 277-284.
3. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 529-531.
4. Leyh RG, Kofidis T, Struber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, Hagl C, Simon AR, Haverich A. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1426-1431.
5. Reves JG. Cardiovascular Pharmacology. *Cardiothoracic Anesthesia Volume VIII*. In: Atlas of Anesthesia. Churchill Livingstone 1998: 2,2-2,25.
6. Boręsewicz A. Krążenie wieńcowe i czynność serca. In: Choroba niedokrwienności serca. PZWL, Warszawa 1996: 32-49.
7. Myles PL, Leong ChK, Currey J. Endogenous nitric oxide and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 571-574.
8. Yiu P, Robin J, Pattison CW. Reversal of refractory hypotension with single-dose methylene blue after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 195-196.
9. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, Boulton FJ. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 496-499.
10. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Kucukarslan N, Gunay C, Demirkilic U, Tatar H. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1615-1619.
11. Pagni S, Austin EH. Use of intravenous methylene blue for treatment of refractory hypotension after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1297-1298.
12. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Smith CR, Landry DW, Oz MC. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 973-980.
13. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan ST, Mudge GH, Stevenson LW. Risk factors of outcome for vasoplegia syndrome following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*; 25: 327-332.
14. Kofidis T, Struber M, Wilhelm M, Anssar M, Simon A, Harringer W, Haverich A. Reversal of severe vasoplegia with single-dose methylene blue after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 823-824.