

G.M. Mutlu
P. Factor

Ruolo della vasopressina nel trattamento dello shock settico

Publicato online: il 21 Aprile 2004
© Springer-Verlag 2004

Questo lavoro è stato supportato dalla American Heart Association, HL-66211, e dal Evanston Northwestern Healthcare Research Institute

G.M. Mutlu (✉)
Pulmonary and Critical Care Medicine,
Northwestern University Feinberg School
of Medicine,
303 E. Chicago Avenue, Tarry 14-707,
Chicago, IL 60611, USA
e-mail: g-mutlu@northwestern.edu
Tel.: +1(312)9088163
Fax: +1(312)9084650

P. Factor
Pulmonary,
Allergy and Critical Care Medicine,
Columbia University College
of Physicians and Surgeons,
Room P&S 10-502, 630 W. 168th Street,
New York, NY 10032, USA

Riassunto La vasopressina è un potente vasopressore che migliora la perfusione d'organo durante lo shock settico. Il razionale per l'utilizzo della vasopressina è il suo relativo deficit nel plasma e l'ipersensibilità ai suoi effetti vasopressori durante lo shock settico. Numerose prove suggeriscono che basse dosi (<0.04 U/min) di vasopressina siano efficaci e sicure nel trattamento dello shock su base vasodilatativa. Anche se viene usata sempre più frequentemente non ci sono studi clinici randomizzati che comparino la vasopressina, come farmaco di prima scelta ai farmaci vasopressori comunemente usati. Comunque la vasopressina determina la contrazione delle cellule muscolari lisce delle arterie attraverso una via che coinvolge un recettore diverso da quello per le catecola-

mine, quindi rappresenta un'importante aggiunta alla terapia dello shock settico, soprattutto quando le catecolamine siano inefficaci.

Parole chiave Vasopressina · Sepsi · Shock settico · Catecolamine · Noradrenalina

Introduzione

La vasopressina è stata per la prima volta caratterizzata nel 1895 da Oliver e Schaefer [1] che scoprirono potenti effetti vasoconstrictori degli estratti neuroipofisari. Tre decenni dopo la sostanza fu rinominata ormone antidiuretico in base ai suoi effetti sul tubulo distale del rene. Fino ai giorni nostri la sua utilità come vasoconstrictore eccetto che per il trattamento delle varici esofagee e della sindrome epatorenale è stata dimenticata [2-5]. La recente inclusione della vasopressina nelle linee guida della American Heart Association Adult Cardiac Life Support [6] ha determinato una "riscoperta" dei suoi effetti vasopressori e un nuovo ruolo nel trattamento dell'arresto cardiaco. La vasopressina è anche utile nel trattamento dello shock settico, ad ogni modo pochi medici

sono a conoscenza dei suoi meccanismi di azione o dei dati che supportano il suo utilizzo.

La vasopressina in condizioni normali

La vasopressina è un nonapeptide con una massa molecolare di 1084 Daltons (Fig. 1). È una base forte (punto isoelettrico pH 10.9) a causa della amidazione di tre gruppi carbossilici e la sua attività biologica è prontamente distrutta dalla ossidazione o dalla riduzione dei ponti disolfuro. La prepro-vasopressina è codificata sul gene II 2.5 kb vasopressina-neurofisina sul braccio lungo del cromosoma 20 (20p13) [7, 8]. La pro-vasopressina è generata attraverso la rimozione del peptide di segnalazione dalla prepro-vaso-

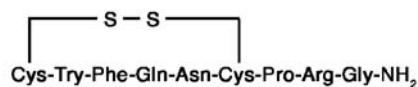


Fig. 1 La sequenza aminoacidica del nonapeptide vasopressina

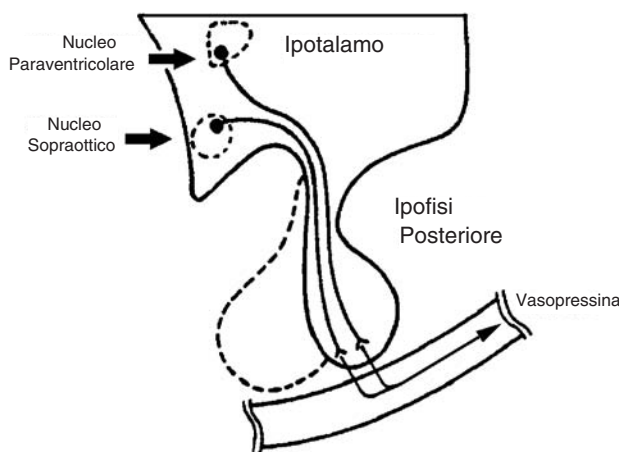


Fig. 2 Vie neurali centrali importanti per la sintesi e il rilascio della vasopressina. La vasopressina è sintetizzata nei corpi cellulari dei neuroni magnocellulari situati nel nucleo paraventricolare all'interno dell'ipotalamo e rilasciata in circolo dopo migrazione attraverso il tratto ipofisario sopraottico posteriore

pressina e dalla sua glicosilazione nei neuroni magnocellulari dell'ipotalamo. I precursori della vasopressina migrano lungo gli assoni dei neuroni che terminano nella parte posteriore dell'ipofisi (Fig. 2) L'ulteriore modificazione post-traslazionale della pro-vasopressina avviene all'interno delle vescicole neurosecretive che contengono vasopressina e neurofisina e sono secrete dall'assone terminale nella parte posteriore della ghiandola pituitaria.

La maggior parte della vasopressina nuovamente sintetizzata è immagazzinata a livello intracellulare, soltanto 10%-20% del quantitativo ormonale totale contenuto nella parte posteriore dell'ipofisi può essere facilmente rilasciato. Il tempo tra la sintesi e il rilascio dell'ormone nella circolazione sistemica è di circa 1.5 h [9]. Una volta secreta nella circolazione la vasopressina è accompagnata, ma non legata, alla sua proteina di trasporto, la neurofisina II che non sembra avere una attività biologica indipendente. L'emivita pla-

smatica della vasopressina è breve, intorno a 5-15 minuti. Quindi le concentrazioni plasmatiche [normali : 1 pg / ml (10^{-12} M)] riflettono il rilascio recente dell'ormone attivo. La clearance avviene attraverso vasopressinasi nel fegato e nei reni ed è indipendente dalla concentrazione. La vasopressina si ritrova in abbondanti quantità anche nelle piastrine. Di conseguenza la concentrazione di vasopressina in plasma ricco di piastrine è approssimativamente 5-6 volte superiore da quella nel plasma depleto di piastrine.

Meccanismo d'azione

La vasopressina ha alcune importanti funzioni biologiche inclusa la ritenzione idrica attuata dai reni e la contrazione del muscolo liscio dei vasi (Tab. 1). La vasopressina esercita i suoi effetti attraverso l'interazione con una famiglia di recettori di membrana accoppiati alla proteina G specifici per la vasopressina, V1 e V2. I recettori V1 sono situati sulle cellule muscolari lisce mentre i recettori V2 sono sulla superficie baso-laterale delle cellule del tubulo contorto distale e sui dotti collettori della midollare. Vi sono anche dei recettori V3 situati sulla parte anteriore dell'ipofisi e sulle cellule delle isole pancreatiche e qui giocano un ruolo nella secrezione dell'insulina [10].

Mentre le funzioni di entrambi i recettori passano attraverso l'attivazione del legame proteico con la guanosina trifosfato, i loro secondi messaggeri sono differenti [11]. Le interazioni di legame con i recettori portano all'attivazione della fosfolipasi C, che promuove l'idrolisi del fosfatidilinositol-(4,5)-bifosfato e la formazione di inositolo(1,4,5)-trifosfato e diacilglicerolo (Fig. 3). L'inositolo(1,4,5)-trifosfato (IP3) agisce come secondo messaggero che interagisce con il suo stesso recettore sul reticolo endoplasmatico promuovendo la mobilizzazione del calcio dai depositi intracellulari e, quindi, determinando la contrazione del muscolo liscio vasale [11]. Il recettore V2 è accoppiato all'adenilciclasi che produce cAMP (adenosina monofosfato ciclico). La conseguente attivazione di proteine chinasi cAMP dipendenti (PK) come la PKA determinano il reclutamento delle proteine dei canali dell'acqua (acquaporina-2 [AQP2] un membro della famiglia delle proteine AQP) dalle vescicole citoplasmatiche alla membrana luminale del tubulo renale, aumentando quindi la permeabilità della membrana delle cellule lumina-

Tabella 1 Effetti antidiuretici versus effetti vasocostrittivi della vasopressina

	Effetto antidiuretico	Effetto vasocostrittivo
Funzione	Mantenimento dell'osmolarità plasmatica e del volume	Mantenimento della pressione sanguigna
Stimolo	Aumento dell'osmolarità plasmatica	Diminuzione del volume ematico (>10%)
Sensori	Osmocettori (ipotalamo), recettori di volume (atrii cardiaci)	Barocettori (seno carotideo e arco aortico)
Recettori	V2 (tubuli distali e dotti collettori)	V1 (cellule muscolari lisce dei vasi)
Risposta	Aumento del riassorbimento dell'acqua nel rene	Vasocostrizione
Effetto	Ripristino dell'osmolarità plasmatica	Ripristino del volume ematico e della pressione

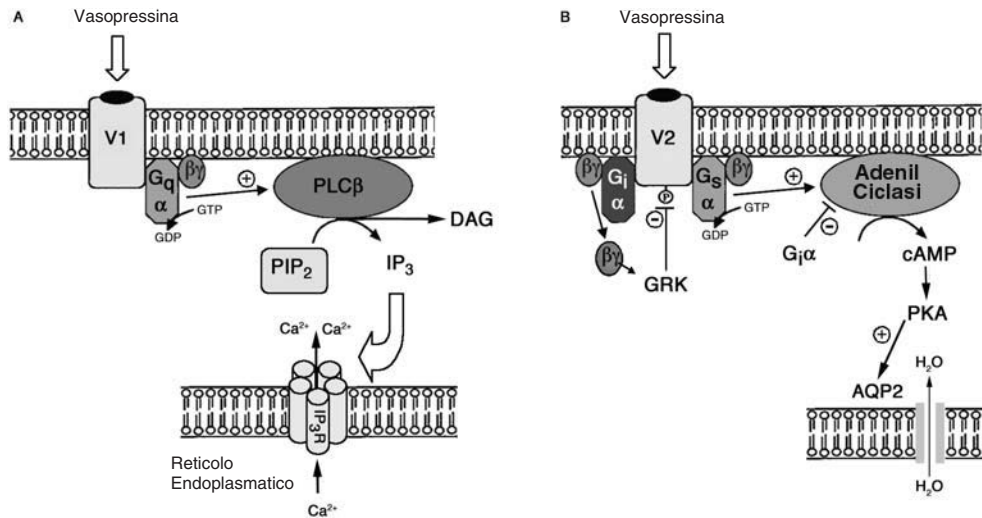


Fig. 3 A,B Meccanismi d'azione della vasopressina a livello cellulare. Entrambi i recettori per la vasopressina V1 e V2 sono accoppiati alla proteina G. **A** La stimolazione dei recettori V1 da parte della vasopressina porta alla dissociazione di Gq. La subunità α del Gq stimola quindi PLC β che porta all'idrolisi di PIP $_2$ che a sua volta determina l'incremento dei livelli intracellulari di DAG e IP $_3$. L'IP $_3$ agisce sui recettori specifici (IP $_3$ R) sulla membrana del reticolo endoplasmatico promuovendo il rilascio del calcio dai siti di immagazzinamento intracellulare. **B** L'interazione tra vasopressina e recettori V2 determina la dissociazione di Gs nelle sue subunità α che stimola l'adenilciclasi. L'attivazione dell'adenilciclasi determina un incremento del cAMP che quindi attiva la PKA e l'inserimento dei canali dell'acqua (AQP2) presintetizzati nella membrana. AQP-2 Acquaporina-2, DAG Diacilglicerolo, GTP guanosina trifosfato, GDP guanosina difosfato, IP $_3$ inositolo (1,4,5)-trifosfato, IP $_3$ R recettore per inositolo (1,4,5)-trifosfato, PIP $_2$ fosfatidilinositolo (4,5)-bifosfato, PKA proteina chinasi A, PLC β fosfolipasi C β , V1 recettori V1 per la vasopressina, V2 recettori V2 per la vasopressina

li all'acqua [12]. La vasopressina può inoltre aumentare la traslocazione di AQP2 alla membrana e l'apertura dei canali dell'acqua individuali [13]. Una volta che gli AQP2 siano stati reclutati, il carico di acqua fluisce nel tubulo collettore e procede attraverso le cellule epiteliali piuttosto che attraverso i complessi giunzionali intracellulari [14, 15].

Funzioni dipendenti del letto vascolare

Oltre alla sua funzione antidiuretica, la vasopressina possiede funzioni che dipendono dalla sensibilità del letto vascolare alla vasopressina; i più importanti dei quali sono quelli sulla circolazione sistemica e polmonare.

Circolazione sistemica

A concentrazione molare la vasopressina è un vasocostrittore più potente dell'angiotensina II o della noradrenalina [16]. La vasopressina determina costrizione delle arterie sistemiche attraverso i recettori V1 in maniera dose-dipendente. Ad ogni modo la vasopressina endogena in individui sani ha una trascurabile azione vasopressoria e i pazienti con sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico non sono predisposti all'ipertensione [17-19]. A concentrazioni plasmatiche normali l'effetto globale della vasopressina sulla pressione sistemica è minimo, in quanto l'azione vasocostrittiva è generalmente controbilanciata dalla riduzione della gittata cardiaca mediata dai barocet-

tori [20]. Anche se effetti simili mediati dai barocettori bloccano l'incremento della pressione determinato da altre sostanze vasoattive il blocco dell'incremento pressorio è più pronunciato con la vasopressina [21].

La differenza nella risposta pressoria tra la vasopressina e gli altri vasopressori potrebbe riflettere un effetto mediato a livello centrale attraverso l'attivazione dei recettori V1 del cervello che determinano lo spostamento verso sinistra della risposta barocettiva frequenza cardiaca/pressione arteriosa [21-26]. L'area postrema sembra essere la struttura coinvolta nel controllo barocettivo della frequenza cardiaca della vasopressina, in questa zona infatti vi è una alta espressione dei recettori V1 [21, 26-28]. Contrariamente alla vasopressina le catecolamine non hanno effetti sull'area postrema e quindi non causano lo stesso grado di risposta barocettiva [21, 27]. In accordo con ciò una dose sopra-fisiologica di vasopressina (approssimativamente 50 volte il normale) è abitualmente necessaria per causare significativi aumenti della pressione arteriosa media in soggetti animali e umani normali [29, 30].

Mentre studi su animali e in vitro mostrano un aumento della concentrazione intracellulare di calcio e effetti inotropi dopo stimolazione dei recettori V1 del miocardio [31, 32], quando i livelli di vasopressina siano alti, l'effetto netto isotropo e cronotropo potrebbe essere negativo a causa dell'aumentato tono vagale, diminuito tono simpatico e diminuito flusso coronario (una conseguenza della vasocostrizione coronarica) [33]. Il livello della vasocostrizione determinato dalla vasopressina è diverso nei vari letti vascolari [34, 35]. La vasopressina è più potente nella cute, nel mu-

scolo scheletrico, nel tessuto adiposo e nel pancreas rispetto ai distretti mesenterico, coronarico e cerebrale [33, 36]. Il diminuito effetto vasocostrittore a livello coronarico e cerebrale può essere determinato dal rilascio paradossale di ossido nitrico (NO) indotto dalla vasopressina in questi letti vascolari [37]. Recentemente, un piccolo studio sulla somministrazione intrabrachiale di vasopressina ha riportato una variazione dosedipendente bifasica (vasocostrizione seguita da vasodilatazione) dei vasi dell'avambraccio nell'uomo [38]. L'infusione continua si è associata a una preservazione degli effetti vasodilatatori, che si presume fossero mediati da NO, ad ogni modo è stata rilevata tachifilassi per gli effetti costrittivi della vasopressina. Il sottotipo recettoriale responsabile dell'effetto vasodilatativo è incerto, ad ogni modo l'agonista dei recettori V2, 1-desamino[8-D-arginino]vasopressina (DDAVP) diminuisce le resistenze periferiche vascolari e determina arrossamento cutaneo nell'uomo e vasodilatazione periferica nei cani. Allo stesso modo l'inibizione dei recettori V2 ostacola la risposta vasodilatatoria alla vasopressina delle arteriole afferenti renali [39, 40]. In alternativa è stato suggerito che i recettori endoteliali dell'ossitocina possano mediare la produzione di NO indotta da vasopressina e la vasodilatazione [41].

Gli effetti della vasopressina sulla perfusione splanchnica sono controversi. I primi studi riferivano una riduzione della perfusione mesenterica anche a concentrazioni fisiologiche (anche a 10 pg/ml) [42-47]. Dati più recenti ottenuti utilizzando un analogo della vasopressina in animali con endotossimia suggeriscono diversamente [48]. Questa discrepanza può essere attribuita a differenze tra gli studi rispetto alla volemia. Asfar e coll. [48] hanno studiato animali con endotossimia ai quali erano stati somministrati liquidi prima del trattamento con l'analogo specifico di V1 terlipressina. La vasopressina ha aumentato la pressione sistemica senza influenzare l'emodinamica gastrointestinale negli animali trattati con liquidi. Questi risultati suggeriscono che il mantenimento del normale volume intravascolare previene la riduzione indotta dalla vasopressina della perfusione splanchnica. Una discrepanza simile negli effetti della vasopressina sulla perfusione gastrointestinale è stata osservata in studi sull'uomo. Mettendo in parallelo i risultati dei più recenti studi sugli animali [48], Dünser e coll. [49] hanno riportato un miglioramento della perfusione della mucosa gastrointestinale (valutata con tonometria gastrica) nei pazienti con shock settico trattati con somministrazione combinata di vasopressina e noradrenalina comparati a quelli trattati con sola noradrenalina. Le differenze tra questo studio e quelli precedenti potrebbe essere dovuta all'utilizzo, nelle precedenti ricerche, di concentrazioni maggiori e alla somministrazione in bolo di vasopressina [50].

Circolazione polmonare

La vasopressina vasodilata la circolazione polmonare diminuendo le resistenze polmonari e la pressione sia in condi-

Tabella 2 Fattori importanti per il rilascio della vasopressina

Regolazione osmotica
Osmolarità plasmatica
Regolazione di pressione (volume/emodinamica)
Volume ematico (variazioni del volume ematico totale o effettivo)
Pressione ematica
Altri fattori
Nausea/vomito
Ipoglicemia
Stress
Febbre
Endotossina
Citochina
Angiotensina
Ipossiemia
Farmaci

zioni normali che ipossiche in conseguenza al rilascio, mediato dal recettore V1, di NO dalle cellule endoteliali [41, 51-53]. La vasodilatazione arteriosa polmonare avviene a basse concentrazioni di vasopressina [54]. Le resistenze vascolari polmonari aumentano quando vengano raggiunti altissimi livelli plasmatici di vasopressina (>300 pg/ml) [55]. Diversamente da altri farmaci vasoattivi come l'adrenalina [56], la vasopressina non sembra alterare la relazione ventilazione/perfusione [57] in pazienti sottoposti a rianimazione cardiopolmonare. Quindi questi risultati potrebbero non essere rilevanti in caso di shock vasodilatatorio.

Altre funzioni

La vasopressina agisce all'interno del sistema nervoso centrale per abbassare la temperatura corporea per facilitare la consolidazione della memoria e il ricordo [58, 59]. Inoltre aumenta la sensibilità ipotalamica all'ormone corticotropo quindi aumentando il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e la produzione di cortisolo [60, 61]. Quest'effetto è probabilmente determinato da NO e da cGMP (guanosina monofosfato ciclico) attraverso i recettori centrali V3, che sono stati precedentemente considerati come sottorecettori V1 [62]. Non sembra che la vasopressina influenzi il rilascio di ossitocina [63].

L'attivazione dei recettori V1 da parte di alti livelli di vasopressina determina aggregazione piastrinica [39, 64]. Sembra che i recettori extrarenali V2 medino il rilascio di alcuni fattori della coagulazione (fattore VIIIc, fattore di von Willebrand) in risposta alla somministrazione di DDAVP che è un agonista selettivo di V2 (rapporto anti-diuretico/vasocostrizione 4000:1) [65, 66]. È stato suggerito, ma non provato, che DDAVP diminuisca le resistenze vascolari periferiche e di conseguenza la pressione sistemica e aumenti l'attività della renina plasmatica attraverso i recettori vasali V2 [67], anche se questi recettori devono ancora essere identificati sulle cellule endoteliali.

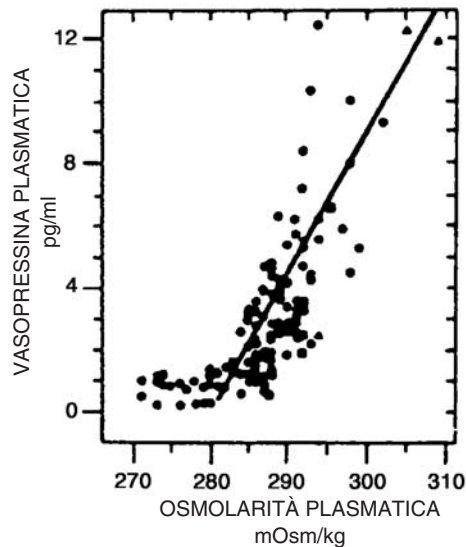


Fig. 4 Variazioni dei livelli di vasopressina plasmatica all'aumento dell'osmolarità

Regolazione della secrezione

La secrezione di vasopressina è regolata sia dalla osmolarità plasmatica (osmoregolazione) sia dalla pressione ematica (baroregolazione) ed è rilasciata, nell'uomo e negli animali, in risposta ad una varietà di stimoli (emorragia, ipossia, somministrazione di soluzione salina ipertonica) (Tab. 2). Sia nell'uomo normale sia negli animali da esperimento il rilascio di vasopressina è diminuito o soppresso dal pretrattamento con glucocorticoidi [68]. Questa diminuzione della regolazione del rilascio di vasopressina è mediata dall'effetto diretto dei glucocorticoidi sull'ipotalamo e/o sulla neuroipofisi [69]. La vasopressina e l'ormone corticotropo sono entrambi localizzati nei neuroni parvocellulari della neuroipofisi e si proiettano sull'eminenza mediana e sull'apporto portale di sangue neuroipofisario alla parte anteriore della ghiandola pituitaria. I livelli di vasopressina e di ormone corticotropo in questi neuroni sono inversamente correlati ai livelli di glucocorticoidi plasmatici. Ad ogni modo sembra che la vasopressina sia considerevolmente meno sensibile al feedback negativo rispetto al sistema fattore corticotropo-ACTH. Siccome la vasopressina neuroipofisaria è coinvolta nel controllo della secrezione di ACTH, è probabile che la modulazione della vasopressina neuroipofisaria da parte dei glucocorticoidi sia parte della regolazione globale della secrezione di ACTH.

In condizioni normali la secrezione di vasopressina è regolata primitivamente dalle variazioni di osmolarità plasmatica [70, 71] (Fig. 4). In adulti sani la soglia osmotica per la secrezione di vasopressina varia tra 275 e 290 mosmol/kg (media intorno 280 mosmol/kg). Quando l'osmolarità plasmatica è inferiore a 280 mosmol/kg, i livelli di vasopressina

plasmatica variano da 0,5 a 2 pg/ml (meno di 4 pg/ml) [72]. In generale ogni aumento plasmatico di 1 mosmol/kg dovrebbe aumentare i livelli plasmatici di vasopressina di 0,38 pg/ml e l'osmolarità urinaria di 100 mosmol/kg [13, 73, 74]. Per sopprimere in maniera massimale la vasopressina plasmatica (<0.25 pg/ml) e per diluire in maniera massimale le urine (<100 mosmol/kg) è necessario aumentare l'acqua corporea totale solamente del 2% (5.6 mosmol/kg). Per contro un decremento del 2% dell'acqua totale corporea determinerà il raddoppio di vasopressina plasmatica (cioè da 1 a 2 pg/ml). La massima concentrazione delle urine si raggiunge con una osmolarità plasmatica di circa 290-292 mosmol/kg e un livello di vasopressina plasmatica di 5-6 pg/ml. Come regola pratica 1 pg/ml di aumento di vasopressina plasmatica innalza l'osmolarità urinaria di circa 200 mosmol/kg.

Il rilascio di vasopressina mediato dalla volemia è regolato dai barocettori dell'atrio di sinistra del seno carotideo e dell'arco aortico [73]. Comunque il minimo effetto di piccole variazioni di volume ematico e di pressione sulla secrezione di vasopressina contrastano nettamente con la straordinaria sensibilità del sistema di regolazione osmolare. In condizioni di riposo o quando stirati, i barocettori inibiscono la secrezione di vasopressina. La diminuzione delle attività dovuta a bassi livelli pressori diminuisce l'output neuronale dei barocettori e determina il rilascio di vasopressina dall'ipotalamo. I barocettori atriali rispondono a variazioni più piccole del volume ematico di quanto non facciano i recettori arteriosi e probabilmente giocano un ruolo dominante nello stimolare la secrezione di vasopressina [73, 75, 76]. Questo è particolarmente vero per i barocettori dell'atrio di sinistra che sono più sensibili di quelli dell'atrio di destra [13, 73].

C'è una relazione esponenziale inversa tra i livelli plasmatici di vasopressina e il declino percentuale della pressione arteriosa media durante l'ipotensione acuta [13]. Piccole riduzioni di pressione (5%-10% rispetto ai valori di base) abitualmente hanno scarso o nessun effetto sulla vasopressina plasmatica, mentre una caduta del 20%-30% determina livelli ormonali più alti di quelli richiesti per produrre un'azione antidiuretica massimale. La risposta della vasopressina alle riduzioni acute di volume non è ben definita ma sembra essere qualitativamente e quantitativamente simile alla risposta che si osserva alla variazione dei livelli di pressione [77-79]. Sia negli animali da esperimento sia negli uomini la deplezione di volume determina piccole elevazioni dei livelli di vasopressina plasmatici fino a che il volume sia diminuito oltre l'8%-10% [73, 80]. Ulteriori diminuzioni di volume determinano un aumento esponenziale dei livelli di vasopressina plasmatici. Ad esempio una caduta del 10%-15% del volume ematico effettivo usualmente raddoppia i livelli ormonali, mentre una diminuzione del 20% determina un aumento di 20-30 volte dei livelli di vasopressina nel siero. L'aumento acuto di volume o di pressione è meno conosciuto sembra tuttavia che entrambi possano sopprimere la secrezione di vasopressina [81].

Negli animali la riduzione della pressione atriale destra diminuisce la soglia osmotica e aumenta la sensibilità per il rilascio osmotico di vasopressina. Per contro un'alta pressione atriale aumenta la soglia e attenua la sensibilità della regolazione osmotica [13, 73]. Il carico idrico può sopprimere la secrezione di vasopressina anche in presenza di iponatremia [13, 73]. Le variazioni del punto osmotico in risposta a stimoli mediati dal volume possono essere abolite dagli antagonisti degli oppioidi [13, 73].

A causa dell'interdipendenza tra osmo- e baro-regolazione della secrezione di vasopressina, in condizioni di moderata ipovolemia la regolazione osmolare è conservata e la escrezione renale di acqua è mantenuta anche se a osmolarità plasmatica inferiore [70, 71, 82, 83]. Quando l'ipovolemia peggiora le concentrazioni plasmatiche di vasopressina raggiungono valori estremamente alti e la regolazione barorecettiva supera la regolazione osmolare. Negli anziani la sensibilità dei recettori osmolari è aumentata mentre la regolazione barorecettiva è attenuata.

Vasopressina durante lo shock settico

Fisiopatologia dello shock settico

Lo shock settico è caratterizzato da una vasodilatazione fisiologicamente inappropriata che porta a ipoperfusione d'organo nonostante adeguata rianimazione con liquidi [84]. I meccanismi dell'ipotensione durante lo shock settico sono multifattoriali e includono ipovolemia relativa, volume intravasale inadeguato e disfunzione cardiaca. Il ritorno venoso al ventricolo di destra è tipicamente diminuito a causa della ipovolemia relativa determinata da una combinazione tra perdita di volume intravasale, aumento della permeabilità capillare e aumento della capacità venosa. Il ritorno venoso al ventricolo di sinistra può essere anche compromesso dall'aumento delle resistenze vascolari polmonari. Nonostante l'aumento dei livelli di catecolamine e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante lo shock settico si determina una vasodilatazione eccessiva [85-88]; inoltre contribuiscono alla vasodilatazione l'iposensibilità dei recettori α -adrenergici alle catecolamine dovuta alla ipossia tissutale e all'acidosi.

Il potenziale di membrana delle cellule muscolari lisce è regolato dai canali K^+ sensibili all'adenosintrifosfato (ATP), che sono importanti regolatori del tono arterioso [89, 90]. L'apertura dei canali K^+ chiude i canali voltaggio dipendenti del Ca^{2+} , diminuendo i livelli di calcio intracellulare, determinando quindi rilassamento della muscolatura liscia e vasodilatazione [91]. Lo shock settico si associa alla attivazione dei canali K^+ ATP sensibili [89, 90]. L'attivazione della forma di NO sintetasi inducibile e la mancanza di vasopressina possono inoltre contribuire alla vasodilatazione nello shock settico.

Tabella 3 Razionale per la somministrazione di basse dosi di vasopressina nel trattamento dello shock settico

1. Deficit relativo di vasopressina
Osservato durante le fasi tardive dello shock
I livelli cominciano a diminuire entro sei ore
Deficit relativo (i livelli < 10 pg/ml) entro 36 ore
2. Ipersensibilità agli effetti vasopressori della vasopressina
3. Altri effetti benefici sulle cellule endoteliali e sulle cellule muscolari lisce vascolari
Blocco sensibile a K^+ dei canali ATP (che regolano il tono arterioso) attenua la generazione di NO da parte dell'endotossina e dell' $IL-1\beta$
Riduce le concentrazioni intracellulari di cGMP (secondo messaggero di NO)
4. Aumenta la sensibilità dei vasi agli effetti delle catecolamine
5. Stimola la produzione di cortisolo

ATP Adenosina trifosfato, cGMP guanosina monofosfato ciclica, $IL-1\beta$ interleuchina-1 β , NO ossido nitrico

Terapia corrente

Oltre l'identificazione del focus infettivo, la somministrazione attenta dei liquidi per compensare l'effettiva ipovolemia determinata dalla vasodilatazione è un passo precoce e importante della rianimazione del paziente con shock settico [92]. Questo è un problema particolarmente saliente in quanto l'ipovolemia assoluta si può sviluppare a causa della perdita nel terzo spazio del volume intravasale determinata dall'aumento della permeabilità capillare. Anche l'aumento delle perdite insensibili sono comuni nella sepsi. Comunque la valutazione dello stato volemico e l'adeguatezza della rianimazione con liquidi è una sfida e spesso si basa su valutazione clinica. Quindi non è inusuale "sotto-rianimare" questi pazienti. Infatti Rivers e coll. [92] hanno riscontrato, quando vengano utilizzate tecniche invasive di monitoraggio, che la richiesta per una adeguata rianimazione volemica nello shock settico è frequentemente superiore ai 5 litri di cristalloidi. L'ipotensione persistente con segni di ipoperfusione d'organo nonostante una adeguata rianimazione volemica necessita di agenti vasopressori. Vasopressori come la dopamina, la noradrenalina, la fenilefrina, e l'adrenalina soli o in combinazione sono normalmente utilizzati nel trattamento dello shock settico. In alcuni pazienti questi farmaci sono inefficaci a mantenere una adeguata perfusione d'organo a causa dell'attenuazione della risposta vasopressoria [93-95]. Allo stesso modo vi è una diminuzione della risposta ai potenti vasopressori endogeni endotelina-I ed angiotensina II [96]. Differenze individuali nella risposta alle catecolamine sono comunemente osservate e possono essere dovute a differenze dello stato volemico, della durata dello shock (precoce vs tardivo), variazioni fenotipiche della risposta alle endotossine e ad altri mediatori dell'infiammazione e una possibile diminuzione della regolazione e/o alterazione dei recettori delle catecolamine [94, 97, 98]. Mentre numerosi lavori riportano le qualità dei trattamenti vasopressori per il trattamento dell'ipotensione, è importante ricordare che non ci sono dati che dimostrino in maniera convincente il miglioramento della sopravvivenza con l'uso

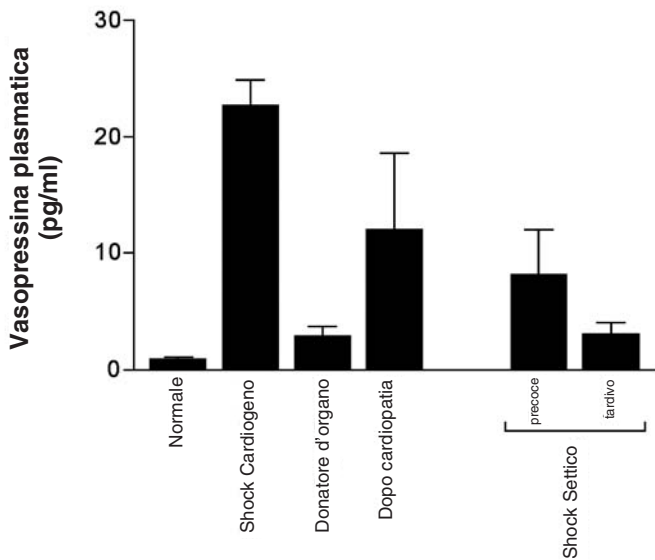


Fig. 5 Livelli plasmatici di vasopressina negli individui normali e sani, e nei pazienti affetti da shock settico (fase precoce versus fase tardiva) e altri tipi di shock vasodilatatorio. I livelli di vasopressina durante la fase tardiva dello shock settico sono inferiori se comparati ai livelli della fase precoce

di una particolare catecolamina o di una particolare combinazione di catecolamine nello shock settico.

Fisiologia della vasopressina durante lo shock settico

Due qualità uniche della vasopressina fanno sì che essa sia adatta al trattamento dello shock settico: (1) spesso vi è un deficit relativo di vasopressina e (2) la sensibilità del circolo sistemico alla vasopressina durante lo shock settico è aumentata (Tab. 3).

La vasopressina è importante nel mantenimento della pressione arteriosa durante ipotensione. In realtà molte forme di shock si associano a livelli appropriatamente alti di vasopressina (Fig. 5). Le proprietà vasocostrittive della vasopressina sono importanti, soprattutto quando il volume intravascolare o la pressione arteriosa siano minacciate in quanto l'inibizione dei recettori V1 determina una ipotensione marcata in soggetti in condizioni non ottimali di riempimento arterioso [16, 17, 29]. Lo stimolo primario per il rilascio di vasopressina in condizioni di ipotensione è mediato dai barocettori [99]. È importante notare che la vasopressina esogena non determina una marcata risposta pressoria quando somministrata in pazienti ipotensi in deplezione di volume, probabilmente perché i recettori V1 della muscolatura liscia dei vasi sono già occupati dall'ormone endogeno [23, 100, 101].

L'endotossina stimola direttamente il rilascio della vasopressina, indipendentemente dall'attività barocettiva [102]. L'endotossinemia sperimentale si associa, entro 15 minuti dalla sua somministrazione, ad un immediato aumento

dei livelli di vasopressina [45, 103]. Inoltre le citochine della fase acuta [cioè interleuchina-1 β (IL-1 β), IL-6, fattore di necrosi tumorale α] aumentano la produzione di vasopressina [104-106].

I livelli plasmatici di vasopressina durante lo shock settico, sia negli animali sia nell'uomo, mostrano un andamento bifasico caratterizzato da un significativo aumento nelle fasi precoci dello shock. Per contro i livelli di vasopressina nelle fasi tardive dello shock sono inappropriatamente bassi rispetto al grado di ipotensione. Questa diminuzione inizia entro 6 ore dalla diagnosi di shock settico e si trasforma in un deficit relativo entro 36 ore [107]. In uno studio recente di Sharshar e coll., [107] è stato riscontrato che tutti i pazienti avevano livelli inferiori a 10 pg/ml entro 24 ore dalla diagnosi di shock settico. È importante notare che questo deficit relativo contribuisce alla diminuzione della vasocostrizione (10-100 pg/ml) ma non influenza l'effetto antidiuretico (0-7 pg/ml).

Bassi livelli di vasopressina sono più probabilmente dovuti ad una alterazione di secrezione di vasopressina, piuttosto che a una diminuzione del metabolismo in quanto il livello delle vasopressinasi rimane non misurabile a shock settico instaurato [90, 108]. Un unico studio su tre pazienti ha riportato livelli plasmatici di vasopressinasi non misurabili, questo è stato attribuito alla disfunzione epatica e renale che si riscontra comunemente nei pazienti settici [108]. Il meccanismo proposto per spiegare la riduzione di vasopressina sierica durante la sepsi include la deplezione delle scorte ipofisarie che si determina in risposta al rilascio mediato dai barocettori, all'alterazione simpatica, agli effetti inibitori dell'aumento della noradrenalina e all'incremento del rilascio di NO nell'ipofisi posteriore (che può determinare una diminuzione della regolazione della produzione di vasopressina) [90, 109, 110]. Infatti la sepsi può condurre a disfunzione/insufficienza ipotalamica e a riduzione di vasopressina mediata da NO [111].

L'altra qualità unica della vasopressina è l'aumento della sensibilità ai suoi effetti vasocostrittivi durante lo shock settico [110]. Il meccanismo preciso di questa marcata sensibilità alla vasopressina durante lo shock settico non è noto attualmente ma è, probabilmente, multifattoriale. Basse concentrazioni plasmatiche di vasopressina durante lo shock settico fanno sì che vi siano i recettori V1 disponibili al legame con l'ormone esogeno somministrato. Per contro le catecolamine esogene possono competere per i siti recettoriali di legame con le catecolamine endogene, che già occupano questi recettori e portare a desensibilizzazione/sottoregolazione recettoriale. Alternativamente l'aumentata sensibilità può essere prodotta da riflessi barocettivi alterati durante lo shock settico. La perdita della regolazione nervosa simpatica è stata riscontrata in condizioni iperdinamiche come lo shock settico e l'ipertensione portale [112, 113]. C'è una dissociazione della risposta cardiovascolare alla vasopressina in condizione di disautonomia che previene l'effetto inotropo negativo che normalmente smorza i suoi effetti vasopressori [23, 114]. Conseguentemente la sepsi po-

Tabella 4 Differenze tra basse dosi di vasopressina e catecolamine come vasopressori

	Vasopressina	Catecolamine
Via recettoriale	V1	Recettori α -adrenergici
Livelli plasmatici durante shock settico	Aumento (shock precoce) Diminuzione (tardivo)	Aumentati
Effetti vasopressori durante ipossia e acidosi	Conservati	Diminuiti
Effetti sui vasi renali (arteriole afferenti)	Vasodilatazione diuresi e natriuresi	Vasocostrizione

trebbe alterare la risposta dei recettori V1 nell'area postrema e alterare la normale risposta dei riflessi barocettivi.

Un'altra spiegazione all'aumento della sensibilità agli effetti vasopressori della vasopressina potrebbe essere l'alterazione dell'espressione recettoriale e/o della traduzione del segnale. È interessante notare che l'aumento della risposta alla vasopressina durante la sepsi sembra verificarsi in caso di diminuita densità dei recettori per la vasopressina [115, 116]. Infatti sia in vitro che in vivo, la sepsi riduce i livelli dei recettori della vasopressina [115, 116]. Quest'effetto dipendeva, in vitro, da NO [115] ed era mediato, in vivo, dalle citochine proinfiammatorie in maniera NO indipendente [116]. In questi modelli la sepsi non ha alterato il sistema recettoriale a cascata di segnalazione (proteine G, IP3) [115].

Altri fattori che contribuiscono all'aumento della sensibilità alla vasopressina includono il potenziamento degli effetti vasocostrittivi delle catecolamine [117] e l'inattivazione diretta dose dipendente mediata dalla vasopressina dei canali K^+ -ATP [118]. La vasopressina aumenta la sensibilità vasale agli effetti delle catecolamine potenziando l'effetto contrattile delle catecolamine, della stimolazione elettrica e del KCl nelle arterie [119-121]. Questo effetto è più probabilmente mediato dalle prostaglandine in quanto può essere inibito dal cortisone e dal litio. La vasopressina inoltre stimola la sintesi del più potente vasocostrittore conosciuto, l'endotelina-I [122, 123]. Gli effetti della vasopressina sui canali K^+ -ATP sono particolarmente interessante in quanto questi canali sono importanti regolatori del tono arterioso e giocano un ruolo chiave nella patogenesi dello shock settico e probabilmente nella diminuzione della risposta alle catecolamine [89, 90, 124]. La vasopressina inoltre attenua la generazione di NO stimolata dall'endotossina e dal $IL-1\beta$ [120, 125] e fa diminuire direttamente le concentrazioni intracellulari di cGMP, il secondo messaggero di NO [126, 127]. In condizioni di acidosi lattica persistente, i livelli di cGMP sono alti e probabilmente contribuiscono alla vasodilatazione periferica e alla conseguente ipotensione persistente durante lo shock settico. Qualsiasi sia la causa, l'aumento della sensibilità probabilmente compensa la diminuzione dei livelli sierici e la riduzione della densità recettoriale durante lo shock settico.

La presenza e il contributo dell'insufficienza surrenalica e la necessità di terapia steroidea nello shock settico sono controverse e non risolte. La vasopressina può determinare un altro effetto favorevole incrementando i livelli di corti-

solo. Negli animali e nell'uomo dosi farmacologiche di vasopressina inducono un pronto aumento dei livelli plasmatici di cortisolo. Teoricamente bassi livelli di vasopressina potrebbero contribuire alla relativa insufficienza surrenalica che si riscontra in alcuni pazienti con shock settico.

Differenze tra vasopressina e altri vasopressori.

Vi sono numerose differenze tra la vasopressina e le catecolamine. Mentre le catecolamine esplicano gli effetti vasopressori attraverso recettori α -adrenergici la vasopressina agisce attraverso i recettori V1 situati sull'endotelio vascolare (Tab. 4). Durante lo shock settico vi è una diminuzione dell'attività vasopressoria delle catecolamine [88, 93, 94, 128, 129], mentre sempre durante lo shock settico si manifesta un incremento della sensibilità dei recettori V1. Inoltre gli effetti pressori della vasopressina sono conservati durante l'ipossia e l'acidosi [130] mentre vi è una resistenza alle catecolamine α -adrenergiche.

Un'altra importante differenza tra la vasopressina e le catecolamine è la vasodilatazione extrarenale mediata dai recettori V2 in alcuni letti vascolari selezionati [40, 131]. La vasodilatazione si verifica a basse concentrazioni e sembrerebbe essere mediata da NO [151, 154]. È interessante notare che le arterie del circolo di Willis sono più sensibili agli effetti vasodilatatori della vasopressina delle altre arterie intracraniche ed extracraniche [132].

La vasopressina inoltre si differenzia dalle catecolamine per i suoi effetti renali. A fianco degli effetti antidiuretici e delle sue proprietà di regolazione dell'osmolarità, la vasopressina causa un effetto diuretico paradossale in pazienti con sindrome epato-renale, insufficienza cardiaca congestizia [133] e nelle fasi precoci dello shock settico (< 24 ore) [134]. I meccanismi preposti a questo effetto diuretico includono la relativa resistenza dei vasi renali agli effetti vasocostrittori della vasopressina [135], la diminuzione dei recettori V2 [136], la vasodilatazione NO mediata delle arteriole afferenti [137, 138] e la natriuresi attivata dai recettori dell'ossitocina. A basse dosi la vasopressina determina vasocostrizione delle arteriole efferenti con relativamente pochi effetti sulle arteriole afferenti (mediata da NO) [137, 138], aumentando quindi la pressione di perfusione renale [138]. La vasopressina inoltre determina il rilascio di peptide natriuretico atriale [139] che può essere un meccanismo indiretto del suo effetto diuretico. Non è chia-

Tabella 5 Studi sull'uso della vasopressina nello shock settico

Ricercatore	Tipo di pazienti	Numero	Risultati
Landry e coll. [110]	Casistica	10	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CO
Landry e coll. [142]	Casistica	5	↑ PA, ↑ RVS, ↑ diuresi
Malay e coll. [145]	Prospettico, controllato con placebo	10	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CI
Dünser e coll. [143]	Retrospettivo	60	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CI, ↓ PAP ↓ richiesta di catecolamine
Tsuneyoshi e coll. [144]	Prospettico	16	↑ PA, ↑ RVS, ↑ diuresi
Holmes e coll. [134]	Controllato Retrospettivo	50	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CI ↓ richiesta di catecolamine
Dünser e coll. [49]	Prospettico	48	↑ PA, ↑ RVS, ↑ CI, ↑ LVSWI
Patel e coll. [146]	Prospettico	24	↑ PA, ↑ diuresi ↓ richiesta di catecolamine
O'Brien e coll. [147]	Casistica	8	↑ PA, ↓ CO ↓ richiesta di catecolamine

PA pressione arteriosa, RVS resistenze vascolari sistemiche, CO gittata cardiaca, CI indice cardiaco, LVSWI indice di eiezione ventricolo sinistro

Tabella 6 Studi sull'uso della vasopressina in altre forme di shock su base vasodilatatoria

Ricercatore	Tipo di pazienti	Numero	Risultati
Shock dopo cardiomiopia Argenziano e coll. [154]	Prospettico controllato con placebo	10	↑ PA, ↑ RVS
Argenziano e coll. [149]	Retrospettivo	40	↑ PA, ↑ RVS ↓ richiesta di catecolamine
Argenziano e coll. [150]	Retrospettivo	20	↑ PA, ↓ CI ↓ richiesta di catecolamine
Rosenzweig e coll [151]	Retrospettivo	11	↑ PA ↓ richiesta di catecolamine
Morales e coll [152]	Retrospettivo	50	↑ PA, ↑ RVS ↓ richiesta di catecolamine
Dünser e coll [143]	Retrospettivo	60	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CI, ↓ PAP ↓ richiesta di catecolamine
Dünser e coll. [153]	Retrospettivo	41	↑ PA, ↑ RVS, ↑ LVSWI ↓ richiesta di catecolamine
Ipotensione da milrinone Gold e coll. [158]	Casistica	3	↑ PA ↓ richiesta di catecolamine
Fase tardiva shock emorragico Morales e coll. [148]	Casistica	2	↑ PA ↓ richiesta di catecolamine
Donatori d'organo Yoshioka e coll [157]	Prospettico	16	↑ PA, ↑ RVS, ↑ tempo di sopravvivenza ↓ richiesta di catecolamine
Iwai e coll [156]	Prospettico	25	↑ PA, ↑ RVS, ↑ CI
Chen e coll. [155]	Prospettico	10	↑ PA ↓ richiesta di catecolamine

PA pressione arteriosa, RVS resistenze vascolari sistemiche, CO gittata cardiaca, CI indice cardiaco, PAP pressione arteriosa polmonare LVSWI indice di eiezione ventricolare sinistro.

ro se l'incremento della diuresi sia dovuto a un miglioramento della funzione renale in quanto i livelli di creatinina non variano.

Come le catecolamine, dosi superiori di vasopressina (>0.04 U/l) determinano una caduta dose-dipendente del flusso ematico renale, del tasso di filtrazione glomerulare e dell'escrezione di sodio [140, 141]. Le arteriole afferenti e i

vasi della midollare sembrano essere i vasi renali più sensibili. Un antagonista recettoriale V1 può bloccare l'azione vasocostrittiva della vasopressina nelle arteriole afferenti. È interessante notare che anche l'azione vasocostrittiva indotta dalla noradrenalina sulle arteriole afferenti può essere abolita dal trattamento con vasopressina se i recettori V1 sono bloccati.

Prove cliniche che supportano l'utilizzo di vasopressina nella pratica clinica

Nonostante i dati sperimentali disponibili e l'aumentato entusiasmo per la vasopressina nel trattamento dello shock settico, non vi sono dati clinici che suggeriscano la superiorità (cioè benefici sulla prognosi) di un farmaco vasopressore specifico per la terapia dello shock settico. Gli studi disponibili sulla vasopressina nel trattamento dello shock settico consistono in casistiche [110, 142], analisi retrospettive [134,143] e alcuni piccoli studi randomizzati e controllati [49, 144-146]. La terlipressina un analogo della vasopressina, si è dimostrato in grado di migliorare l'emodinamica durante lo shock settico [147] (Tab. 5). La vasopressina è efficace nel ripristinare la pressione arteriosa, diminuire il bisogno di catecolamine nello shock settico e anche nelle altre forme di shock su base vasodilatativa, come la fase tardiva dello shock emorragico [148], dopo cardiotoemia [143, 149-153] dopo posizionamento di protesi per l'assistenza ventricolare sinistra [154], dopo trapianto di organi solidi [155-157] e dopo ipotensione indotta da milrinone [158] (Tab. 6).

In tutte le casistiche e negli studi clinici randomizzati la vasopressina si è dimostrata in grado di migliorare la pressione sistemica senza effetti collaterali avversi significativi sulla funzione cardiaca o sull'emodinamica polmonare [49, 110, 134, 142-145]. In alcuni studi è stato dimostrato un miglioramento della gittata cardiaca [143, 153, 159, 160], probabilmente a causa del minor utilizzo di noradrenalina, dell'attenuazione della generazione di NO stimolata dall'endotossina e da IL-1 β [120], e dall'aumento dei livelli di calcio intracellulare nelle cellule del miocardio [31, 32]. In alcuni pazienti con shock settico, dopo il raggiungimento della stabilità emodinamica ottenuto con somministrazione di vasopressina i tentativi per sospenderne l'utilizzo sono stati privi di successo [145]. Durante lo shock su base vasodilatatoria sembra essere più efficace la combinazione di vasopressina e noradrenalina rispetto alla noradrenalina solamente [49].

Nonostante il crescente numero di prove sull'efficacia del trattamento con vasopressina quando i pazienti rimangono ipotensi nonostante somministrazione di dosi crescenti di catecolamine, non sono disponibili dati sul ruolo della vasopressina come farmaco vasopressore di prima scelta. Dato che il precoce raggiungimento di un normale stato emodinamico può migliorare la prognosi dello shock settico [92], avrebbe senso somministrare la vasopressina precocemente durante la malattia, prima che si sviluppi ipotensione refrattaria, per prevenire il danno d'organo irreversibile. Facendo questo si potrebbe permettere la riduzione del numero di altri vasopressori e quindi prevenire lo sviluppo dell'insensibilità alle catecolamine. Ad ogni modo la mancanza di prove cliniche sul suo utilizzo precoce nell'andamento della malattia insieme alla mancanza di prove di beneficio sulla prognosi ne rendono prematura la raccomandazione.

La dose di vasopressina durante lo shock settico

La vasopressina esogena può generare concentrazioni plasmatiche simili a quelle che ci si aspettano per particolari gradi di ipotensione e, se il volume ematico è adeguato, determinano una marcata risposta pressoria [110]. L'infusione di vasopressina a dosi di 0.01 U/min aumenta i livelli di vasopressina plasmatica ad approssimativamente 30 pg/ml, che sono leggermente superiori a quelli riportati per pazienti con shock cardiogeno (circa 23 pg/ml) [29, 110]. Aumentando la dose d'infusione a 0.04 U/min i livelli plasmatici aumentano a 100 pg/ml [29, 110], che sono sostanzialmente superiori a quelli raggiunti nello shock cardiogeno [110] e al grado d'ipotensione [161, 162]. Analogamente, studi con basse dosi di vasopressina (0.01-0.04 U/min) nello shock settico possono anche determinare livelli plasmatici appropriati per il grado d'ipotensione.

I pazienti settici trattati con rimpiazzo volemico abitualmente rispondono alla vasopressina con un aumento della pressione. Ad ogni modo alcune domande restano senza risposta, ad esempio quali criteri dovrebbero essere utilizzati per la titolazione della dose di vasopressina somministrata per ottenere i benefici massimi dal trattamento, quale dovrebbe essere il livello di pressione da ottenere e il suo ruolo (o forse la controindicazione relativa) nello shock settico a bassa gittata. Inoltre non è chiaro se l'infusione di vasopressina debba essere iniziata ad un dosaggio specifico (cioè 0.01 U/min) e titolata in accordo con la risposta emodinamica, come nel caso dei farmaci vasopressori convenzionali. Non è ancora chiaro, inoltre, se i livelli di vasopressina plasmatica debbano essere determinati per riconoscere eventuali deficit di vasopressina prima della sua somministrazione. Non è possibile, infatti, sulla scorta di sole informazioni cliniche determinare se un paziente abbia livelli di vasopressina relativamente bassi [107]. In questo momento, il test sulla vasopressina di routine non appare possibile a causa del tempo necessario al suo espletamento (una settimana circa). La risposta clinica ad un test con la vasopressina è probabilmente la miglior opzione per determinare quali pazienti potrebbero rispondere al trattamento.

Preoccupazioni rispetto all'utilizzo di vasopressina

Le potenti proprietà vasocostrittrici della vasopressina sollevano preoccupazioni riguardo l'ipoperfusione di alcuni distretti vascolari. Tra questi la circolazione splancica è forse uno dei problemi più sentiti in quanto l'ipoperfusione dell'intestino può contribuire allo sviluppo di insufficienza multiorgano. Come ricordato precedentemente i dati sulla perfusione splancica sono conflittuali. Anche se la vasopressina non sembra peggiorare la perfusione gastrointestinale nell'uomo quando sia stata ottimizzata la volemia [49], la possibilità di ipoperfusione splancica non può essere esclusa. Analogamente restano dubbi riguardo all'ischemia

miocardica che è stata riscontrata con alte dosi (10-25 volte la dose abitualmente utilizzata nello shock settico) o sulla somministrazione attraverso una vena centrale [163, 164].

I dati disponibili suggeriscono che il rischio d'ischemia miocardica a basse dosi di vasopressina (<0.04 U/min) sia basso. Anche quando somministrata attraverso un catetere venoso centrale [144, 145]. Comunque in uno studio retrospettivo di Holmes e coll. [134] è stato riscontrato un aumento della mortalità in pazienti con shock settico grave trattati con vasopressina quando comparati con il controllo storico. Anche se la maggior parte dei pazienti è deceduta a causa di shock refrattario e insufficienza multiorgano, vi è stato un aumento dell'incidenza di arresto cardiaco, che potrebbe essere potenzialmente attribuita all'utilizzo di vasopressina. Un paziente ha sviluppato dissociazione elettromeccanica dopo diminuzione della gittata cardiaca con vasopressina a dosi di 0.03 U/min. Ad ogni modo è importante notare che la dose di vasopressina era superiore a 0.05 U/min in quattro dei sei pazienti con arresto cardiaco. Data la mancanza di ampi studi randomizzati e controllati sui potenziali effetti collaterali avversi della vasopressina sul cuore, i medici devono essere cauti quando utilizzino vasopressina, in particolare in pazienti con malattie cardiovascolari concomitanti. Mentre nel trattamento con vasopressina delle varici sanguinanti è raccomandato l'uso di nitroglicerina, non vi sono dati che suggeriscano, con vasopressina a basse dosi, la necessità di nitroglicerina.

La vasopressina, ad alte dosi, è un potente vasocostrittore dei vasi cutanei [165, 166]. Lo stravasamento, anche di piccole quantità di vasopressina può causare necrosi locale cutanea [167]. Quindi, quando possibile, la somministrazione attraverso vasi periferici dovrebbe essere evitata. Durante l'infusione di vasopressina i livelli di bilirubina possono aumentare [49]. Anche se la causa diretta e la relazione con gli effetti non sono state dimostrate e non è noto chiaramente nessun meccanismo, durante l'infusione di vasopressina la funzionalità epatica deve essere strettamente monitorizzata.

Le complicanze correlate a basse dosi di vasopressina sembrano non essere frequenti ed essere minori, inoltre sembrano poter essere prevenute evitando le somministrazioni in bolo e infusioni superiori a 0.04 U/min.

Terlipressina

La terlipressina è un analogo sintetico non selettivo della vasopressina che ha una affinità leggermente maggiore per i recettori vasali V1 rispetto alla vasopressina (rapporto dei recettori V1/V2 di 2.2 versus 1 della vasopressina) [168]. In Europa è stata utilizzata per il trattamento del sanguinamento delle varici esofagee, con miglioramento della prognosi, ed è stata suggerita come terapia di prima scelta a

causa della maggior tollerabilità rispetto al trattamento endoscopico [2, 4]. È stata inoltre utilizzata con successo nel trattamento della sindrome epato-renale, con anche maggior successo quando utilizzata in associazione ad albumina [3, 5, 169].

La terlipressina può avere alcuni vantaggi rispetto alla vasopressina. È meno costosa della vasopressina, ha un'emivita superiore (circa 6 ore) che permette la somministrazione a boli singoli, mentre la vasopressina deve essere somministrata in infusione per vari giorni. Una singola dose di terlipressina (1-2 mg) aumenta la pressione sistemica in 10-20 min nei pazienti con shock settico. Questo miglioramento della pressione sistemica si mantiene per almeno 5 ore [147]. Questo è un'importante caratteristica della terlipressina in quanto l'effetto ipotensivo di rimbalzo che si verifica con la sospensione dell'infusione di vasopressina è un fenomeno comune nello shock settico [144]. Ad ogni modo l'infusione in bolo potrebbe essere limitata dai suoi effetti collaterali avversi come l'aumento delle resistenze vascolari polmonari e l'aumento incontrollato della pressione e quindi potrebbe essere preferibile la somministrazione in infusione continua [170, 171].

In un modello di sepsi sperimentale, la terlipressina ha aumentato la pressione sia negli animali di controllo sia in quelli settici, anche se l'aumento in questi ultimi è stato superiore [172]. Nel gruppo di controllo non si sono verificati aumenti delle resistenze vascolari polmonari che sono invece aumentate negli animali settici. Non è chiaro se questo fosse dovuto alla diminuzione della gittata cardiaca o agli effetti vasocostrittori diretti della vasopressina. È interessante notare che la terlipressina ha diminuito il trasporto e il consumo d'ossigeno in entrambi i gruppi, probabilmente a causa della diminuzione della richiesta d'ossigeno (piuttosto che ad una diminuzione della gittata cardiaca). Questo potrebbe essere determinato dall'effetto antipiretico che si attua attraverso i recettori V1 e agli effetti antinfiammatori attraverso il rilascio di catecolamine e conseguente attivazione dei recettori β_2 -adrenergici [173].

Conclusioni

I dati disponibili riguardo l'uso di vasopressina per il mantenimento della pressione e della perfusione d'organo nello shock settico sono, in generale, incoraggianti. Il suo meccanismo d'azione indipendente dai recettori catecolaminergici fanno sì che la vasopressina sia un vasocostrittore molto utile che dovrebbe essere considerato precocemente nello shock settico quando vengano diminuiti i dosaggi di catecolamine dopo rimpiazzo volemico. Noi crediamo che questo approccio offra la possibilità di prevenire lo shock non responsivo alle catecolamine.

Bibliografia

- Oliver G, Schaefer EA (1895) On the physiological action of extract of pituitary body and certain other glandular organs. *J Physiol* 18:277–279
- Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, Albillos A, Banares R, Cales P, Pateron D, Bernard B, Vinel JP, Bosch J (2000) Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 32:471–476
- Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J (2002) Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 36:941–948
- Combie E, Levacher S, Letoumelin P, Joseph A, Pourriat JL, de Pourvoirville G (1999) Cost-effectiveness analysis of the terlipressin-glycerin trinitrate combination in the pre-hospital management of acute gastro-intestinal haemorrhage in cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 25:364–370
- Antoniades C, Auzinger G (2003) Terlipressin and albumin for the hepatorenal syndrome. *Hepatology* 37:946, Author's reply 946
- Anonymous (2000) Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 6: Advanced cardiovascular life support: Section 6: Pharmacology II: agents to optimize cardiac output and blood pressure. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 102:I-129–135
- Rao VV, Loffler C, Battey J, Hansmann I (1992) The human gene for oxytocin-neurophysin I (OXT) is physically mapped to chromosome 20p13 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 61:271–273
- Riddell DC, Mallonee R, Phillips JA, Parks JS, Sexton LA, Hamerton JL (1985) Chromosomal assignment of human sequences encoding arginine vasopressin-neurophysin II and growth hormone releasing factor. *Somat Cell Mol Genet* 11:189–195
- Sklar AH, Schrier RW (1983) Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 63:1243–1280
- Lee B, Yang C, Chen TH, al-Azawi N, Hsu WH (1995) Effect of AVP and oxytocin on insulin release: involvement of V1b receptors. *Am J Physiol* 269:E1095–1100
- Birbaumer M (2000) Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 11:406–410
- Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, van Oost BA (1994) Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 264:92–95
- Berl T, Robertson GL (2000) Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM (ed) *Brenner & Rector's The Kidney*. Saunders, Philadelphia, pp 866–924
- Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S (1993) Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 361:549–552
- Nielsen S, DiGiovanni SR, Christensen EI, Knepper MA, Harris HW (1993) Cellular and subcellular immunolocalization of vasopressin-regulated water channel in rat kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:11663–11667
- Reid IA, Schwartz J (1984) Role of vasopressin in the control of blood pressure. In: Martini L, Ganong WF (eds) *Frontiers in neuroendocrinology*. Raven Press, New York, pp 177–197
- Wagner HWJ, Braunwald E (1956) The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 35:1412–1418
- Ohnishi K, Saito M, Nakayama T, Hatano H, Okuda K (1987) Effects of vasopressin on portal hemodynamics in patients with portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 82:135–138
- Morton JJ, Padfield PL (1986) Vasopressin and hypertension in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 8(Suppl 7):S101–106
- Abboud FM, Floras JS, Aylward PE, Guo GB, Gupta BN, Schmid PG (1990) Role of vasopressin in cardiovascular and blood pressure regulation. *Blood Vessels* 27:106–115
- Undesser KP, Hasser EM, Haywood JR, Johnson AK, Bishop VS (1985) Interactions of vasopressin with the area postrema in arterial baroreflex function in conscious rabbits. *Circ Res* 56:410–417
- Luk J, Ajajelo I, Wong V, Wong J, Chang D, Chou L, Reid IA (1993) Role of V1 receptors in the action of vasopressin on the baroreflex control of heart rate. *Am J Physiol* 265:R524–529
- Cowley AW Jr, Monos E, Guyton AC (1974) Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 34:505–514
- Cox BF, Hay M, Bishop VS (1990) Neurons in area postrema mediate vasopressin-induced enhancement of the baroreflex. *Am J Physiol* 258:H1943–1946
- Webb RL, Osborn JW Jr, Cowley AW Jr (1986) Cardiovascular actions of vasopressin: baroreflex modulation in the conscious rat. *Am J Physiol* 251:H1244–251
- Tribollet E, Ueta Y, Heitz F, Marguerat A, Koizumi K, Yamashita H (2002) Up-regulation of vasopressin and angiotensin II receptors in the thalamus and brainstem of inbred polydipsic mice. *Neuroendocrinology* 75:113–123
- Peuler JD, Edwards GL, Schmid PG, Johnson AK (1990) Area postrema and differential reflex effects of vasopressin and phenylephrine in rats. *Am J Physiol* 258:H1255–1259
- Xue B, Gole H, Pamidimukkala J, Hay M (2003) Role of the area postrema in angiotensin II modulation of baroreflex control of heart rate in conscious mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284:H1003–1007
- Mohring J, Glanzer K, Maciel JA Jr, Dusing R, Kramer HJ, Arbogast R, Koch-Weser J (1980) Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2:367–376
- Cowley AW Jr, Switzer SJ, Guinn MM (1980) Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Circ Res* 46:58–67
- Xu YJ, Gopalakrishnan V (1991) Vasopressin increases cytosolic free [Ca²⁺] in the neonatal rat cardiomyocyte. Evidence for V1 subtype receptors. *Circ Res* 69:239–245
- Fujisawa S, Iijima T (1999) On the inotropic actions of arginine vasopressin in ventricular muscle of the guinea pig heart. *Jpn J Pharmacol* 81:309–312
- Laszlo FA, Laszlo F Jr, De Wied D (1991) Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Rev* 43:73–108
- Garcia-Villalon AL, Garcia JL, Fernandez N, Monge L, Gomez B, Dieguez G (1996) Regional differences in the arterial response to vasopressin: role of endothelial nitric oxide. *Br J Pharmacol* 118:1848–1854
- Moursi MM, van Wylen DG, D'Alecy LG (1985) Regional blood flow changes in response to mildly pressor doses of triglycyl desamino lysine and arginine vasopressin in the conscious dog. *J Pharmacol Exp Ther* 232:360–368
- Liard JF, Deriaz O, Schelling P, Thibonnier M (1982) Cardiac output distribution during vasopressin infusion or dehydration in conscious dogs. *Am J Physiol* 243:H663–669

37. Vanhoutte PM, Katusic ZS, Shepherd JT (1984) Vasopressin induces endothelium-dependent relaxation of cerebral and coronary, but not of systemic, arteries. *J Hypertens Suppl* 2:S421–422
38. Affolter JT, McKee SP, Helmy A, Jones CR, Newby DE, Webb DJ (2003) Intra-arterial vasopressin in the human forearm: pharmacodynamics and the role of nitric oxide. *Clin Pharmacol Ther* 74:9–16
39. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus MF, Papukna V, Kortas C, Barjon JN (1988) Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 318:881–887
40. Liard JF (1992) cAMP and extrarenal vasopressin V2 receptors in dogs. *Am J Physiol* 263:H1888–1891
41. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC (1999) Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 140:1301–1309
42. Cronenwett JL, Baver-Neff BS, Grekin RJ, Sheagren JN (1986) The role of endorphins and vasopressin in canine endotoxin shock. *J Surg Res* 41:609–619
43. Avontuur JA, Bruining HA, Ince C (1995) Inhibition of nitric oxide synthesis causes myocardial ischemia in endotoxemic rats. *Circ Res* 76:418–425
44. Wilson MF, Brackett DJ, Archer LT, Hinshaw LB (1980) Mechanisms of impaired cardiac function by vasopressin. *Ann Surg* 191:494–500
45. Brackett DJ, Schaefer CF, Tompkins P, Fagraeus L, Peters LJ, Wilson MF (1985) Evaluation of cardiac output, total peripheral vascular resistance and plasma concentrations of vasopressin in the conscious, unrestrained rat during endotoxemia. *Circ Shock* 17:273–284
46. Heyndrickx GR, Boettcher DH, Vatner SF (1976) Effects of angiotensin, vasopressin and methoxamine on cardiac function and blood flow distribution in conscious dogs. *Am J Physiol* 231:1579–1587
47. Schmid PG, Abboud FM, Wendling MG, Ramberg ES, Mark AL, Heistad DD, Eckstein JW (1974) Regional vascular effects of vasopressin: plasma levels and circulatory responses. *Am J Physiol* 227:998–1004
48. Asfar P, Pierrot M, Veal N, Moal F, Oberti F, Croquet V, Douay O, Gallois Y, Saumet JL, Alquier P, Cales P (2003) Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31:215–220
49. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, Friesenecker B, Hasibeder WR (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107:2313–2319
50. Shelly MP, Greatorex R, Calne RY, Park GR (1988) The physiological effects of vasopressin when used to control intra-abdominal bleeding. *Intensive Care Med* 14:526–531
51. Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda N (1999) Mechanisms underlying arginine vasopressin-induced relaxation in monkey isolated coronary arteries. *J Hypertens* 17:673–678
52. Russ RD, Walker BR (1992) Role of nitric oxide in vasopressinergic pulmonary vasodilatation. *Am J Physiol* 262:H743–747
53. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV (1993) Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 103:1241–1245
54. Okamura T, Toda M, Ayajiki K, Toda N (1997) Receptor subtypes involved in relaxation and contraction by arginine vasopressin in canine isolated short posterior ciliary arteries. *J Vasc Res* 34:464–472
55. Wallace AW, Tunin CM, Shoukas AA (1989) Effects of vasopressin on pulmonary and systemic vascular mechanics. *Am J Physiol* 257:H1228–1234
56. Tang W, Weil MH, Gazmuri RJ, Sun S, Duggal C, Bisera J (1991) Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 84:2101–2107
57. Loekinger A, Kleinsasser A, Wenzel V, Mair V, Keller C, Kolbitsch C, Recheis W, Schuster A, Lindner KH (2002) Pulmonary gas exchange after cardiopulmonary resuscitation with either vasopressin or epinephrine. *Crit Care Med* 30:2059–2062
58. Pittman QJ, Wilkinson MF (1992) Central arginine vasopressin and endogenous antipyrasis. *Can J Physiol Pharmacol* 70:786–790
59. Perras B, Pannenberg H, Marshall L, Pietrowsky R, Born J, Lorenz Fehm H (1999) Beneficial treatment of age-related sleep disturbances with prolonged intranasal vasopressin. *J Clin Psychopharmacol* 19:28–36
60. Antoni FA (1993) Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropic secretion comes of age. *Front Neuroendocrinol* 14:76–122
61. Tucci JR, Espiner EA, Jagger PI, Lauler DP, Thorn GW (1968) Vasopressin in the evaluation of pituitary-adrenal function. *Ann Intern Med* 69:191–202
62. Bugajski J, Gadek-Michalska A, Olowaska A, Borycz J, Glod R (1997) Role of nitric oxide in the vasopressin-induced corticosterone secretion in rats. *J Physiol Pharmacol* 48:805–812
63. Moos F, Freund-Mercier MJ, Guerne Y, Guerne JM, Stoeckel ME, Richard P (1984) Release of oxytocin and vasopressin by magnocellular nuclei in vitro: specific facilitatory effect of oxytocin on its own release. *J Endocrinol* 102:63–72
64. Haslam RJ, Rosson GM (1972) Aggregation of human blood platelets by vasopressin. *Am J Physiol* 223:958–967
65. Mannucci PM, Aberg M, Nilsson IM, Robertson B (1975) Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Br J Haematol* 30:81–93
66. Richardson DW, Robinson AG (1985) Desmopressin. *Ann Intern Med* 103:228–239
67. Hirsch AT, Dzau VJ, Majzoub JA, Creager MA (1989) Vasopressin-mediated forearm vasodilation in normal humans. Evidence for a vascular vasopressin V2 receptor. *J Clin Invest* 84:418–426
68. Raff H (1987) Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *Am J Physiol* 252:R635–644
69. Papanek PE, Sladek CD, Raff H (1997) Corticosterone inhibition of osmotically stimulated vasopressin from hypothalamic-neurohypophysial explants. *Am J Physiol* 272:R158–162
70. Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL (1973) The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest* 52:3212–3219
71. Wade CE, Keil LC, Ramsay DJ (1983) Role of volume and osmolality in the control of plasma vasopressin in dehydrated dogs. *Neuroendocrinology* 37:349–353
72. Cowley AW Jr, Cushman WC, Quillen EW Jr, Skelton MM, Langford HG (1981) Vasopressin elevation in essential hypertension and increased responsiveness to sodium intake. *Hypertension* 3:1-93–100

73. Robinson AG, Verbalis JG (2003) Posterior pituitary gland. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, pp 281–330
74. Robertson GL, Shelton RL, Athar S (1976) The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 10:25–37
75. Lee ME, Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ (1986) Cardiac receptors, vasopressin and corticosteroid release during arterial hypotension in dogs. *Am J Physiol* 251:R614–620
76. Goetz KL, Wang BC, Sundet WD (1984) Comparative effects of cardiac receptors and sinoaortic baroreceptors on elevations of plasma vasopressin and renin activity elicited by haemorrhage. *J Physiol (Paris)* 79:440–445
77. Hammer M, Olgaard K, Schapira A, Bredgaard Sorensen M, Jensen K, Bonde-Petersen F (1988) Hypovolemic stimuli and vasopressin secretion in man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 118:465–473
78. Leimbach WN Jr, Schmid PG, Mark AL (1984) Baroreflex control of plasma arginine vasopressin in humans. *Am J Physiol* 247:H638–644
79. De Lima J, Caillens H, Beaufils M, Ardaillou R (1981) Effects of furosemide-induced plasma volume reduction on plasma antidiuretic hormone in normal and hypertensive subjects. *Clin Nephrol* 15:246–251
80. Callahan MF, Ludwig M, Tsai KP, Sim LJ, Morris M (1997) Baroreceptor input regulates osmotic control of central vasopressin secretion. *Neuroendocrinology* 65:238–245
81. Goldsmith SR, Cowley AW Jr, Francis GS, Cohn JN (1984) Effect of increased intracardiac and arterial pressure on plasma vasopressin in humans. *Am J Physiol* 246:H647–651
82. Robertson GL, Athar S (1976) The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 42:613–620
83. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ (1979) Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 236:F321–332
84. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
85. Sylvester JT, Scharf SM, Gilbert RD, Fitzgerald RS, Traystman RJ (1979) Hypoxic and CO hypoxia in dogs: hemodynamics, carotid reflexes and catecholamines. *Am J Physiol* 236:H22–28
86. Benedict CR, Rose JA (1992) Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock* 38:165–172
87. Cumming AD, Driedger AA, McDonald JW, Lindsay RM, Solez K, Linton AL (1988) Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis. *Am J Kidney Dis* 11:23–32
88. Chernow B, Roth BL (1986) Pharmacologic manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ Shock* 18:141–155
89. Landry DW, Oliver JA (1992) The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 1992:2071–2074
90. Landry DW, Oliver JA (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345:588–595
91. Nelson MT, Quayle JM (1995) Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 268:C799–822
92. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
93. Chernow B, Rainey TG, Lake CR (1982) Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med* 10:409–416
94. Tsuneyoshi I, Kanmura Y, Yoshimura N (1996) Nitric oxide as a mediator of reduced arterial responsiveness in septic patients. *Crit Care Med* 24:1083–1086
95. Fink MP, Homer LD, Fletcher JR (1985) Diminished pressor response to exogenous norepinephrine and angiotensin II in septic, unanesthetized rats: evidence for a prostaglandin-mediated effect. *J Surg Res* 38:335–342
96. Hollenberg SM, Tangora JJ, Piotrowski MJ, Easington C, Parrillo JE (1997) Impaired microvascular vasoconstrictive responses to vasopressin in septic rats. *Crit Care Med* 25:869–873
97. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, Frees K, Watt JL, Schwartz DA (2000) TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 25:187–191
98. Paya D, Stoclet JC (1995) Involvement of bradykinin and nitric oxide in the early hemodynamic effects of lipopolysaccharide in rats. *Shock* 3:376–379
99. Thrasher TN, Keil LC (2000) Systolic pressure predicts plasma vasopressin responses to hemorrhage and vena caval constriction in dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279:R1035–1042
100. Wolfer RS, Lovell NH, Brunner MJ (1994) Exogenous arginine vasopressin does not enhance carotid baroreflex control in the conscious dog. *Am J Physiol* 266:R1510–1516
101. Robinson JL (1986) Effect of vasopressin and phenylephrine on arterial pressure and heart rate in conscious dogs. *Am J Physiol* 251:H253–260
102. Kasting NW, Mazurek MF, Martin JB (1985) Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiological stimuli. *Am J Physiol* 248:E420–424
103. Wilson MF, Brackett DJ, Tompkins P, Benjamin B, Archer LT, Hinshaw LB (1981) Elevated plasma vasopressin concentrations during endotoxin and E. coli shock. *Adv Shock Res* 6:15–26
104. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, Gunn H, Chrousos GP (1994) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 79:934–939
105. Chikana IC, Petrou P, Chrousos G (2000) Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiological implications. *Ann N Y Acad Sci* 917:825–834
106. Zelazowski P, Patchev VK, Zelazowska EB, Chrousos GP, Gold PW, Sternberg EM (1993) Release of hypothalamic corticotropin-releasing hormone and arginine-vasopressin by interleukin 1 beta and alpha MSH: studies in rats with different susceptibility to inflammatory disease. *Brain Res* 631:22–26
107. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2003) Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 31:1752–1758
108. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2002) Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 30:497–500
109. Goldsmith SR (1998) Vasopressin deficiency and vasodilation of septic shock. *Circulation* 97:292–293
110. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95:1122–1125

111. Rivier C (2003) Role of nitric oxide in regulating the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to endotoxemia. *Ann N Y Acad Sci* 992:72–85
112. Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, Buchman TG, Suffredini AF (1996) Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med* 24:1117–1124
113. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Mechin G, Assous M, Roche-Sicot J, Sicot C (1990) Abnormal pressor response to vasopressin in patients with cirrhosis: evidence for impaired buffering mechanisms. *Hepatology* 12:7–12
114. Montani JP, Liard JF, Schoun J, Mohring J (1980) Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dogs. *Circ Res* 47:346–355
115. Patel S, Gaspers LD, Boucherie S, Memin E, Stellato KA, Guillon G, Combettes L, Thomas AP (2002) Inducible nitric-oxide synthase attenuates vasopressin-dependent Ca²⁺ signaling in rat hepatocytes. *J Biol Chem* 277:33776–33782
116. Bucher M, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A (2002) Cytokine-mediated downregulation of vasopressin V(1A) receptors during acute endotoxemia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R979–984
117. Bartelstone HJ, Nasmyth PA (1965) Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat and rat aortic strip. *Am J Physiol* 208:754–762
118. Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I (1992) Vasopressin modulates K(+) channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* 263:H491–496
119. Hamu Y, Kanmura Y, Tsuneyoshi I, Yoshimura N (1999) The effects of vasopressin on endotoxin-induced attenuation of contractile responses in human gastroepiploic arteries in vitro. *Anesth Analg* 88:542–548
120. Kusano E, Tian S, Umino T, Tetsuka T, Ando Y, Asano Y (1997) Arginine vasopressin inhibits interleukin-1 beta-stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the V1 receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 15:627–632
121. Salzman AL, Vromen A, Denenberg A, Szabo C (1997) K(ATP)-channel inhibition improves hemodynamics and cellular energetics in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 272:H688–694
122. Balakrishnan SM, Gopalakrishnan V, McNeill JR (1997) Endothelin contributes to the hemodynamic effects of vasopressin in spontaneous hypertension. *Eur J Pharmacol* 334:55–60
123. Levin ER (1996) Endothelins as cardiovascular peptides. *Am J Nephrol* 16:246–251
124. Takakura K, Taniguchi T, Muramatsu I, Takeuchi K, Fukuda S (2002) Modification of alpha1-adrenoceptors by peroxynitrite as a possible mechanism of systemic hypotension in sepsis. *Crit Care Med* 30:894–899
125. Umino T, Kusano E, Muto S, Akimoto T, Yanagiba S, Ono S, Amemiya M, Ando Y, Homma S, Ikeda U, Shimada K, Asano Y (1999) AVP inhibits LPS- and IL-1beta-stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 276:F433–441
126. Nambi P, Whitman M, Gessner G, Aiyar N, Crooke ST (1986) Vasopressin-mediated inhibition of atrial natriuretic factor-stimulated cGMP accumulation in an established smooth muscle cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:8492–8495
127. Nambi P, Whitman M, Aiyar N, Crooke ST (1988) Inhibition of formation of cyclic AMP and cyclic GMP by vasopressin in smooth-muscle cells is insensitive to pertussis toxin. *Biochem J* 254:449–453
128. Taguchi H, Heistad DD, Chu Y, Rios CD, Ooboshi H, Faraci FM (1996) Vascular expression of inducible nitric oxide synthase is associated with activation of Ca(++)-dependent K+ channels. *J Pharmacol Exp Ther* 279:1514–1519
129. Roth BL, Spitzer JA (1987) Altered hepatic vasopressin and alpha 1-adrenergic receptors after chronic endotoxin infusion. *Am J Physiol* 252:E699–702
130. Fox AW, May RE, Mitch WE (1992) Comparison of peptide and nonpeptide receptor-mediated responses in rat tail artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 20:282–289
131. Walker BR (1986) Role of vasopressin in the cardiovascular response to hypoxia in the conscious rat. *Am J Physiol* 251:H1316–1323
132. Suzuki Y, Satoh S, Oyama H, Takayasu M, Shibuya M (1993) Regional differences in the vasodilator response to vasopressin in canine cerebral arteries in vivo. *Stroke* 24:1049–1053, discussion 1053–1054
133. Eisenman A, Armali Z, Enat R, Bankir L, Baruch Y (1999) Low-dose vasopressin restores diuresis both in patients with hepatorenal syndrome and in anuric patients with end-stage heart failure. *J Intern Med* 246:183–190
134. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA (2001) The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27:1416–1421
135. Cross RB, Trace JW, Vattuone JR (1974) The effect of vasopressin upon the vasculature of the isolated perfused rat kidney. *J Physiol* 239:435–442
136. Aiyar N, Nambi P, Crooke ST (1990) Desensitization of vasopressin sensitive adenylate cyclase by vasopressin and phorbol esters. *Cell Signal* 2:153–160
137. Rudichenko VM, Beierwaltes WH (1995) Arginine vasopressin-induced renal vasodilation mediated by nitric oxide. *J Vasc Res* 32:100–105
138. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB (1989) Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 256:F274–278
139. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM (1997) Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:11704–11709
140. McVicar AJ (1988) Dose-response effects of pressor doses of arginine vasopressin on renal haemodynamics in the rat. *J Physiol* 404:535–546
141. Harrison-Bernard LM, Carmines PK (1994) Juxtamedullary microvascular responses to arginine vasopressin in rat kidney. *Am J Physiol* 267:F249–256
142. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA (1997) Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 25:1279–1282
143. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, Luckner G, Mutz NJ, Hasibeder WR (2001) The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 93:7–13
144. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA 3rd (2001) Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29:487–493
145. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47:699–703, discussion 703–705
146. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96:576–582

147. O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359:1209–1210
148. Morales D, Madigan J, Cullinane S, Chen J, Heath M, Oz M, Oliver JA, Landry DW (1999) Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 100:226–229
149. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR Jr, Rose EA, Landry DW, Oz MC (1998) Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:973–980
150. Argenziano M, Chen JM, Cullinane S, Choudhri AF, Rose EA, Smith CR, Edwards NM, Landry DW, Oz MC (1999) Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 18:814–817
151. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, Cullinane S, Timchak DM, Gersony WM, Landry DW, Galantowicz ME (1999) Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 100:II-182–106
152. Morales DL, Gregg D, Helman DN, Williams MR, Naka Y, Landry DW, Oz MC (2000) Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg* 69:102–106
153. Dunser MW, Mayr AJ, Stallinger A, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, Mutz NJ, Hasibeder WR (2002) Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med* 28:746–751
154. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, Rose EA, Smith CR, Landry DW (1997) A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 96:II-286–290
155. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, Artrip JH, John R, Edwards NM, Oz MC, Landry DW (1999) Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 100:II-244–246
156. Iwai A, Sakano T, Uenishi M, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T (1989) Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation* 48:613–617
157. Yoshioka T, Sugimoto H, Uenishi M, Sakamoto T, Sadamitsu D, Sakano T, Sugimoto T (1986) Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical study. *Neurosurgery* 18:565–567
158. Gold JA, Cullinane S, Chen J, Oz MC, Oliver JA, Landry DW (2000) Vasopressin as an alternative to norepinephrine in the treatment of milrinone-induced hypotension. *Crit Care Med* 28:249–252
159. Overand PT, Tepley JF (1998) Vasopressin for the treatment of refractory hypotension after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 86:1207–1209
160. Eyraud D, Brabant S, Nathalie D, Fleron MH, Gilles G, Bertrand M, Coriat P (1999) Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patients chronically treated with an antagonist of the renin-angiotensin system. *Anesth Analg* 88:980–984
161. Minaker KL, Meneilly GS, Youn GJ, Landsberg L, Stoff JS, Robertson GL, Rowe JW (1991) Blood pressure, pulse and neurohumoral responses to nitroprusside-induced hypotension in normotensive aging men. *J Gerontol* 46:M151–154
162. Robertson GL (1976) The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 33:333–385
163. Sirinek KR, Levine BA (1988) High-dose vasopressin for acute variceal hemorrhage. Clinical advantages without adverse effects. *Arch Surg* 123:876–880
164. Gimson AE, Westaby D, Hegarty J, Watson A, Williams R (1986) A randomized trial of vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 6:410–413
165. Greenwald RA, Rheingold OJ, Chiprut RO, Rogers AI (1978) Local gangrene: a complication of peripheral Pitressin therapy for bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 74:744–746
166. Mogan GR, Wormser GP, Gottfried EB (1980) Infected gangrene. A serious complication of peripheral vasopressin administration. *Am J Gastroenterol* 73:426–429
167. Kahn JM, Kress JP, Hall JB (2002) Skin necrosis after extravasation of low-dose vasopressin administered for septic shock. *Crit Care Med* 30:1899–1901
168. Bernadich C, Bandi JC, Melin P, Bosch J (1998) Effects of F-180, a new selective vasoconstrictor peptide, compared with terlipressin and vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics in a rat model of portal hypertension. *Hepatology* 27:351–356
169. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleuret C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebre C, Cadranet JF (2002) Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122:923–930
170. Scharte M, Meyer J, Van Aken H, Bone HG (2001) Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 29:1756–1760
171. Medel J, Boccara G, Van de Steen E, Bertrand M, Godet G, Coriat P (2001) Terlipressin for treating intraoperative hypotension: can it unmask myocardial ischemia? *Anesth Analg* 93:53–55
172. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW, Borgulya R, Van Aken H, Ball C, Bone HG (2003) Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 29:301–308
173. Guirao X, Kumar A, Katz J, Smith M, Lin E, Keogh C, Calvano SE, Lowry SF (1997) Catecholamines increase monocyte TNF receptors and inhibit TNF through beta 2-adrenoreceptor activation. *Am J Physiol* 273:E1203–1208