

Zaburzenia hemodynamiczne i stężenie β -endorfiny w surowicy u chorych we wczesnym okresie poresuscytacyjnym

Andrzej Mysiak

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Haemodynamic disturbances and serum β -endorphin level in patients in early postresuscitation period

Introduction: *Reports published so far on the effect of opiates and anti-opiates on the regulation of the circulatory function in patients in critical stages are contradictory. β -endorphin, an endogenous vasodilator decreasing afterload of the heart, may act beneficially in these patients only in the case of initially increased systemic resistance, while the administration of opiates antagonists should be justified in patients with decreased vascular resistance. The aim of the work was to compare the haemodynamic changes and serum β -endorphin level in patients after restoration of spontaneous circulation (ROSC).*

Material and methods: *Studies involved 32 patients in whom spontaneous circulation (ROSC) was restored after circulatory arrest due to non-traumatic reasons. Haemodynamic measurements were carried out within first 24 hours following ROSC by means of Swan-Ganz catheter. Projection of the heart was evaluated by means of thermodilution. Serum β -endorphin level was assessed by means of radioimmunoassay.*

Results: *The patients who died within first 48 hours after ROSC revealed high serum levels of β -endorphin, low peripheral resistance, high heart rate and low arterial blood pressure, while the patients who died later during the hospital course had significantly lower values of serum β -endorphin level and higher systemic resistance. Patients who survived demonstrated higher β -endorphin levels than the control group (11.05 $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$), but lower β -endorphin levels and higher systemic resistance than the patients who died.*

Conclusions: *Observed changes in the haemodynamic profile in patients after ROSC in association with changes in β -endorphin level point to its significant role in the regulation of function of the circulatory system after ROSC. β -endorphin, the effect of which, in the condition of ischaemia and reperfusion, accumulates with changed vascular tension, may be a significant agent in the regulation of peripheral resistance in the postresuscitation period. (Folia Cardiol. 2001; 8: 527-535)*

haemodynamic, β -endorphin, postresuscitation period

Adres do korespondencji: Dr med. Andrzej Mysiak
Katedra i Klinika Anestezjologii
i Intensywnej Terapii AM we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1a, 50-368 Wrocław
Nadesłano: 25.05.2001 r. Przyjęto do druku: 28.06.2001 r.

Wstęp

Resuscytacja krążeniowo-oddechowa (CPR, *cardiopulmonary resuscitation*) ma za zadanie przywrócenie spontanicznego krążenia (ROSC, *restoration of spontaneous circulation*), co stwarza szansę przeżycia organizmu. Po powrocie spontanicznego krążenia w większości wypadków rozwija się niewydolność wielonarządowa będąca następstwem niedokrwienia, niedotlenienia, reperfuzji i reoksygenacji, trwająca od kilku godzin do wielu dni. Powstała niewydolność wielonarządowa tylko w niewielkim stopniu zależy od uszkodzeń wynikających z zastosowania samych technik resuscytacji krążeniowo-oddechowej [1, 2]. Pojęcie zespołu poresuscytacyjnego obejmuje zmiany zachodzące po ROSC nie tylko w mózgu, ale także w mięśniu sercowym, naczyniach, płucach, nerkach, wątrobie i pozostałych narządach. Z reguły obserwuje się również zaburzenia przepływu krwi, układu krzepnięcia i profilu neuroendokrynnego. Nie można przy tym wykluczyć zaburzenia w funkcji wielu narządów warunkowanego wtórnie dysfunkcją centralnego układu nerwowego (CNS, *central nervous system*). Zmiany powstające w trakcie i w różnych okresach po ROSC są więc wynikiem nakładania się mechanizmów, z których praktycznie żadnego nie powinno się rozpatrywać oddzielnie [3]. Dodatkową istotną cechą uszkodzeń poresuscytacyjnych jest ich tendencja do progresji, ujawniająca się nawet pomimo wstępnego ustabilizowania podstawowych parametrów homeostazy [4].

We wczesnym okresie po ROSC wysiłki terapeutyczne są przede wszystkim ukierunkowane na normalizację funkcji krążenia, oddychania i centralnego układu nerwowego. W wielu wypadkach powoduje to trudności nawet przy braku uzyskiwanych na podstawie rutynowych badań dowodów na istotne uszkodzenia w obrębie ważnych dla życia narządów. Sytuacja ta może być warunkowana m.in. przez nieprawidłową centralną i neurohumoralną regulację układu krążenia.

Związkiem, który odgrywa ważną rolę w regulacji homeostazy u chorych w stanach krytycznych, a także okresie poresuscytacyjnym, jest β -endorfina, pochodna pro-opiomelanokortyny (POMC, *pro-opiomelanocortin*) o budowie chemicznej podobnej do β -lipoproteiny, adrenokortykotropiny i melanokortyny [5]. Proopiomelanokortyna jest syntetyzowana w komórkach endokrynnych środkowego płata przysadki, w neuronach jądra łukowatego podwzgórza, a także jądra pasma samotnego. Ciało neuronów zawierających wymienione peptydy są rozmieszczone w podwzgórzu, natomiast ich aksony docierają do istoty szarej śródmózgowia i okolicy przedwzroko-

wej. Beta-endorfina jest wydzielana w neuronach jądra łukowatego podwzgórza i, za pośrednictwem aksonów, w zakończeniach współczulnych neuronów jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym. W innych tkankach peptydy opioidowe zlokalizowane są w obwodowym układzie współczulnym i gruczołach dokrewnych. Endogenne opioidy wykrywano poza ośrodkami mózgu regulującymi krążenie, także w mięśniu sercowym [5, 6]. Aktywność nerwów współczulnych w układzie krążenia mogą hamować opioidy, doprowadzając do hipotensji i bradykardii. Komórki syntetyzujące POMC znajdują się także w łożysku, przewodzie pokarmowym, trzustce, tarczycy, jądrach i jajnikach, rdzeniu nadnerczy oraz skórze. Proopiomelanokortyna jest również syntetyzowana przez system immunologiczny, w tym limfocyty i makrofagi. Przedstawione dane wskazują, że POMC może pośrednio kontrolować i modulować wiele podstawowych funkcji organizmu [5].

Uwalnianie endogennych opioidów jest częścią neuroendokrynną części reakcji stresowej. Wiadomo również, że sekrecja opioidów jest częściowo regulowana, na zasadzie sprzężenia zwrotnego, przez ich stężenie we krwi w powiązaniu z osią podwzgórza-przysadka [7]. Wiadomo, że hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), β -endorfinę i pozostałe hormony uwalniane przez przysadkę mózgową, pochodzące ze wspólnego prekursora, jakim jest proopiomelanokortyna, cechuje podobny profil uwalniania dobowego. Na podstawie aktualnych wyników badań można przypuszczać, że hiperendorfinemia występująca w różnych stanach może mieć swoje źródło również poza przysadką, w tym może wynikać z wydzielania hormonu z niedokrwionej tkanki mózgowej. Prace eksperymentalne dowiodły bowiem, że niedokrwienne uszkodzenie mózgu, poprzez zamknięcie tętnicy szyjnej, powoduje wzrost stężenia β -endorfiny w niedokrwionej półkuli [8].

Wydzielanie do krążenia β -endorfiny jednocześnie z ACTH z przysadki mózgowej towarzyszy wstrząsowi, a także ekstremalnym obciążeniom fizycznym ustroju i pobudzeniu nocycceptorów [9]. Na podstawie niektórych prac stwierdzono znaczące zwiększenie stężenia w surowicy β -endorfiny i enkefalinę u chorych z ciężkimi urazami. Wykazano dodatkowo, że wielkość stymulacji wielojądrazystych neutrofilów jest u tych pacjentów związana z wielkością stężeń opioidów bezpośrednio po wystąpieniu incydentu, przy czym po kilku dniach reaktywność leukocytów podlega supresji wraz ze zmniejszającym się stężeniem β -endorfiny. Wykazano więc, że β -endorfina moduluje dodatkowo niespecyficzną odpowiedź immunologiczną po urazie

[10]. Znaczące zwiększenie stężenia endogennych peptydów opioidowych obserwowano także przy masywnej utracie krwi. Wykazano również, że większe stężenia β -endorfiny w surowicy nasilają niewydolność krążenia i oddychania [5]. Wiadomo także, że endogenne opiaty odgrywają ważną rolę w regulacji krążenia we wstrząsie kardiogenym i zastoinowej niewydolności krążenia [11]. U chorych z niewydolnością krążenia stężenie w surowicy norpinefryny i β -endorfiny jest zwiększone, korelując z ciężkością ich stanu [12].

Celem pracy była ocena funkcji hemodynamicznej u chorych w 1. dobie po przywróceniu krążenia spontanicznego, którą odnoszono do stężenia β -endorfiny w surowicy.

Material i metody

Badaniem prospektywnym objęto 32 chorych w wieku $63,9 \pm 13,1$ lat, w tym 11 kobiet i 21 mężczyzn, których leczono po przebytym zatrzymaniu krążenia z przyczyn nieurazowych i po ROSC w wyniku resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Spośród badanych chorych u 16 wystąpiło pozaszpitalne (OHCA, *out-hospital cardiac arrest*) i u 16 wewnątrzszpitalne (IHCA, *in-hospital cardiac arrest*) zatrzymanie krążenia. Resuscytację krążeniowo-oddechową prowadzono zgodnie z zaleceniami ERC (*European Resuscitation Council*). U 20 pacjentów, u których wykonywano defibrylację, rytmem wiodącym w trakcie zatrzymania krążenia było migotanie komór serca, u 9 — asystolia, u 3 wystąpiła aktywność elektryczna serca bez tętna. U 11 chorych przyczyną zatrzymania krążenia był zawał serca, u 7 wstrząs kardiogeny, u 7 niestabilna dławica piersiowa, u 3 zator tętnicy płucnej, u 2 zaburzenia elektrolitowe, u 2 bezpośredniej przyczyny nie udało się ustalić. Grupa kontrolna, do której odnoszono stężenie β -endorfiny w surowicy u badanych, obejmowała 31 chorych w wieku średnio $55,5 \pm 18,9$ lat (w tym 13 kobiet i 18 mężczyzn) hospitalizowanych w celu diagnostyki układu krążenia, których życie nie było zagrożone i u których nie wystąpiło zatrzymanie krążenia. Podstawowym rozpoznaniem wstępnym u 16 spośród nich była choroba niedokrwienna serca, u 8 nadciśnienie tętnicze, u 5 wypadanie płątki zastawki dwudzielnej, u 2 nerwica. Badania zaakceptowała Uczelniana Komisja Bioetyczna.

Wszystkich badanych po ROSC leczono na oddziale intensywnej terapii. Po hospitalizacji pacjentów poddawano dalszej rutynowej diagnostyce i odpowiedniej do ich stanu typowej terapii, której celem była stabilizacja krążenia, oddychania oraz normalizacja funkcji centralnego układu nerwowego.

Próbki krwi do badań w celu oznaczenia β -endorfiny pobierano z cewnika założonego do żyły szyjnej wewnętrznej bezpośrednio po ROSC i przyjęciu na oddział intensywnej terapii, a przed ewentualnym rozpoczęciem wlewu dożylnego aminopresyjnych. Eliminowało to możliwość potencjalnego wpływu infuzji dopaminy na uwalnianie β -endorfiny. W grupie kontrolnej krew pobierano jednorazowo o godzinie 8.00 z żyły odłokciowej. Stężenie β -endorfiny w surowicy oznaczano metodą radioimmunologiczną za pomocą zestawów β -endorphin (Human) firmy *Peninsula Laboratories INC.*, numer katalogowy RIK 8616. Współczynnik zmienności międzyseryjnej i wewnątrzseryjnej wynosiły odpowiednio 8% i 2,6%.

Badania hemodynamiczne prowadzono na podstawie ogólnie przyjętych wskazań, pomiary poddane analizie w niniejszej pracy wykonywano przed ewentualnym rozpoczęciem wlewu dożylnego aminopresyjnych.

U badanych pacjentów mierzono ciśnienie tętnicze krwi metodą bezpośrednią poprzez cewnik zakładany do tętnicy promieniowej oraz wykonywano badania hemodynamiczne za pomocą 4-kanalowego cewnika Swana-Ganza o średnicy 7F (Braun i Viggo-Spectramed) wprowadzanego do tętnicy płucnej przez żyłę szyjną wewnętrzną lub podobojczykową. Za pomocą systemu Athena S & W rejestrowano wyniki pomiarów ciśnień krwi oraz mierzono rzut serca metodą termodilucji. Wartości rzutu serca ustalano na podstawie średniej z 3 kolejnych pomiarów. Z monitora odczytywano następujące pochodne i wartości hemodynamiczne: częstotliwość serca (HR, *heart rate*), ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP, *central venous pressure*), ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP, *pulmonary arterial pressure*), ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*), wskaźnik sercowy (CI, *cardiac index*), wskaźnik układowego oporu naczyniowego (SVRI, *systemic vascular resistance index*), wskaźnik płucnego oporu naczyniowego (PVRI, *pulmonary vascular resistance index*).

Stopień niewydolności wielonarządowej powstajej u badanych chorych oceniano w pierwszej dobie po ROSC na podstawie wymaganych do wyliczeń uśrednionych parametrów, według stosowanej u pacjentów w stanach krytycznych skali APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) [13].

Wymienione wyżej parametry analizowano w odniesieniu do pacjentów zgrupowanych następująco: Grupa I — chorzy, którzy przeżyli do momentu wypisania ze szpitala (n = 10);

Grupa II — wszyscy chorzy objęci badaniem, którzy zmarli w trakcie pobytu w szpitalu po ROSC (n = 22);

Grupa II a — zmarli w okresie do 48 h po ROSC (n = 5);

Grupa III — kontrolna (w odniesieniu do stężenia β -endorfiny w surowicy) (n = 31).

Analizę danych prowadzono na podstawie następujących miar i procedur statystycznych:

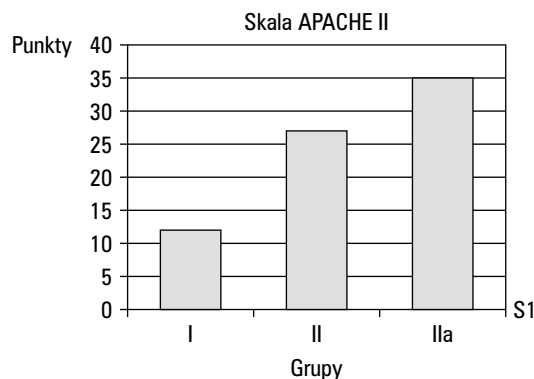
- częstość występowania danych wartości analizowano na podstawie testu istotności różnic (wartości średnich) z wykorzystaniem rozkładu t-Studenta;
- miary zależności między wartościami par cech badano za pomocą współczynnika korelacji, wraz z testem istotności opartym na wspomnianym rozkładzie t-Studenta, przy granicy istotności uwzględniającej liczebność obserwacji; obliczenia wykonano na podstawie funkcji statystycznych dostępnych w pakiecie *Microsoft Excel 7.0*.

Wyniki

W wyniku oceny stopnia uszkodzeń wielonarządowych na podstawie skali APACHE II stwierdzono, że chorzy, którzy przeżyli do momentu wypisania ze szpitala, cechowali się najmniejszą liczbą punktów po przywróceniu krążenia spontanicznego ($p < 0,05$). Wśród pacjentów zmarłych w różnym czasie po ROSC największą liczbą punktów, a więc największym stopniem uszkodzeń wielonarządowych, charakteryzowali się chorzy, którzy zmarli najwcześniej po ROSC ($p < 0,05$) (ryc. 1).

Zmiany hemodynamiczne zarejestrowane za pomocą techniki Swana-Ganza wśród chorych reprezentujących poszczególne grupy przedstawiono w tabeli 1.

Chorzy, którzy przeżyli okres szpitalny (grupa I), w 1. dobie po ROSC cechowali się mieszczącym się w granicach normy średnim ciśnieniem tę-



Ryc. 1. Średnie wartości w skali APACHE II u chorych w badanych grupach.

Fig. 1. Mean value on the APACHE II scale amongst of patients in examined groups.

niczym, umiarkowanie zwiększonym CVP, prawidłową średnią HR i zwiększonymi, w porównaniu z wartościami normy i zarejestrowanymi w grupie II, oporami naczyniowymi: układowym i płucnym.

Chorzy, którzy zmarli w trakcie pobytu w szpitalu po ROSC (grupa II), charakteryzowali się mniejszym w stosunku do pacjentów grupy I średnim ciśnieniem płucnym i układowym. W grupie tej stwierdzono także mniejszy opór płucny i układowy, a także zwiększoną częstotliwość serca. Tendencje te zaznaczały się szczególnie w grupie zmarłych w okresie krótszym niż 48 h od ROSC (grupa IIa), u których stwierdzono w stosunku do pozostałych chorych największą średnią częstotliwość serca, najniższe średnie ciśnienie płucne i układowe oraz najmniejsze ciśnienie zaklinowania. W grupie tej wykazano także najniższy układowy i płucny opór naczyniowy.

Wskaźnik sercowy w grupie II był zwiększony w stosunku do wartości prawidłowych, a także war-

Tabela 1. Profil hemodynamiczny u badanych chorych

Table 1. Haemodynamic profile of examined patients

| Parametry | Przeżyli (I) (n = 100) | Zmarli (II) (n = 22) | Zmarli do 48 h (IIa) (n = 5) |
|---|---------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| HR (l/min) | 82,3 ± 4,2 | 104,1 ± 10,1* | 111,5 ± 5,8* |
| MAP [mm Hg] | 83,4 ± 3,3 | 78,1 ± 22,7* | 60,4 ± 3,94* |
| CVP [mm Hg] | 9,1 ± 1,3 | 10,2 ± 2,2 | 11,2 ± 2,3* |
| PVRI Dyn/s/cm ⁻⁵ /m ² | 407,6 ± 75,4 | 344,96 ± 136,7* | 177,3 ± 28,5* |
| PAP [mm Hg] | 27,1 ± 5,6 | 26,6 ± 10,6 | 20,3 ± 3,2* |
| PCWP [mm Hg] | 16,3 ± 2,6 | 15,9 ± 3,4* | 12,1 ± 1,2* |
| SVRI Dyn/s/cm ⁻⁵ /m ² | 2830,4 ± 227,3 | 2180,15 ± 1118,9* | 1063,7 ± 254,1* |
| CI (l/min/m ²) | 2,1 ± 0,5 | 2,5 ± 0,4* | 3,7 ± 0,5* |

*Różnice istotne statystycznie w porównaniu z grupą I; $p < 0,05$

tości obserwowanych u chorych w grupie I. Największy CI wykazano w grupie chorych, którzy zmarli przed upływem 48 h (IIa).

W wyniku przeprowadzonych badań nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie stężenia β -endorfiny w surowicy u chorych po ROSC w zależności od płci i wieku oraz faktu wewnątrz- lub zewnątrzszpitalnego wystąpienia zatrzymania krążenia.

U chorych z grupy I (przeżyli do wypisania z kliniki) stwierdzono zwiększenie w porównaniu z grupą III (kontrolną) wartości stężenia β -endorfiny w 1. dobie po ROSC ($14,85 \pm 6,03$ vs. $11,07 \pm 1,07$ pg/0,1 ml, $p < 0,05$). U pacjentów z grupy II (wszyscy, którzy zmarli w trakcie pobytu w szpitalu) wykazano w 1. dobie po ROSC zwiększone stężenie β -endorfiny w surowicy ($27,93 \pm 4,95$ pg/0,1 ml) w stosunku do wartości stwierdzonych w grupie kontrolnej i w grupie I ($p < 0,05$).

U chorych z grupy II stwierdzono ujemną korelację między średnim stężeniem β -endorfiny oraz układowym oporem naczyniowym ($r = -0,65$, $p < 0,05$) i średnim ciśnieniem tętniczym ($r = 0,71$, $p < 0,02$).

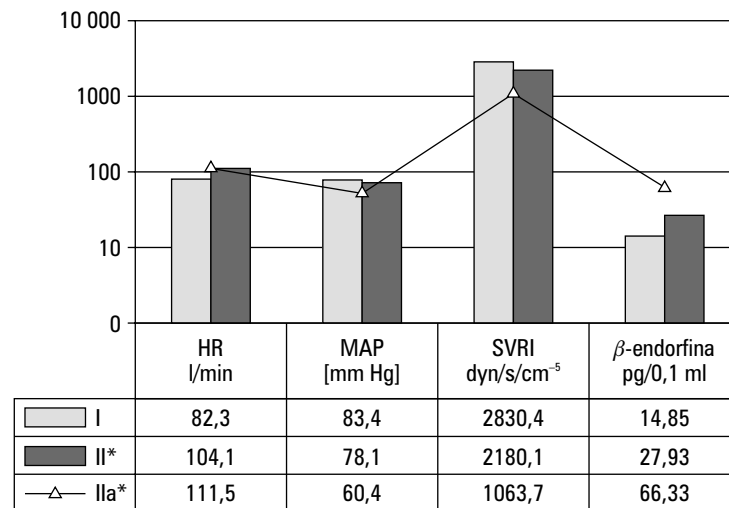
Wśród zmarłych w okresie do 48 h (grupa IIa) w 1. dobie po ROSC wykazano istotnie większe w porównaniu z pozostałymi chorymi średnie stężenie β -endorfiny w surowicy ($66,33 \pm 10,08$ pg/0,1 ml

($p < 0,05$). Stwierdzono przy tym dodatnią korelację (przy uwzględnieniu liczby obserwacji) między stężeniem β -endorfiny a częstotliwością serca: $r = +0,65$ ($p < 0,05$) oraz ujemną korelację ze średnim ciśnieniem tętniczym: $r = -0,82$ ($p < 0,01$) i wartościami wskaźnika naczyniowego oporu układowego: $r = -0,87$ ($p < 0,001$).

Wartości stężeń β -endorfiny w surowicy wobec wybranych parametrów hemodynamicznych przedstawiono na rycinie 2.

Dyskusja

Reakcja krążenia na uwarunkowania okresu okołoresuscytacyjnego jest konsekwencją wyjściowego stanu układu sercowo-naczyniowego, czasu niedokrwienia globalnego (a więc okresu zatrzymania krążenia i resuscytacji krążeniowo-oddechowej), uszkodzeń wielonarządowych oraz zaburzeń metabolizmu i regulacji hormonalnej. Ciśnienie tętnicze i częstotliwość serca stanowią integralną część oceny stanu ogólnego chorych. Chociaż pojęcie wstrząsu kardiogenego nie jest synonimem znaczącej hipotensji, jednak w świadomości lekarzy oba te stany są kojarzone [14]. Przy konwencjonalnym monitorowaniu podstawą praktycznej oceny stanu chorych jest hipoteza, że w przypadku zagrożenia



Ryc. 2. Średnie stężenie β -endorfiny, częstotliwość serca (HR), średnie ciśnienie tętnicze (MAP), ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP), ciśnienie zaklinowane w tętnicy płucnej (PCVP), wskaźnik naczyniowego oporu płucnego (PVRI), wskaźnik naczyniowego oporu układowego (SVRI) i wskaźnik sercowy (CI) u chorych w badanych grupach.

*Różnice istotne statystycznie w porównaniu z grupą I, $p < 0,05$.

Fig. 2. Mean serum β -endorphin level, heart rate (HR), mean artery pressure (MAP), central venous pressure (CVP), pulmonary vascular resistance index (PVRI), systemic vascular resistance index (SVRI), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and cardiac index (CI) of patients in examined group.

*The existing difference statistically significantly in comparison to group I, $p < 0.05$.

życia ciśnienie tętnicze odzwierciedla przepływ krwi w ważnych dla życia narządach. Wiadomo jednak, że zagrażające życiu zaburzenia przepływu w tkankach nie korelują z wysokością ciśnienia tętniczego. Na podstawie badań hemodynamicznych przeprowadzanych w oddziałach intensywnej terapii stwierdzono u większości chorych w stanach krytycznych, że zmiany rzutu serca i ciśnienia tętniczego przebiegają niesynchroniczne. Obniżenie wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) zachodzi z opóźnieniem w stosunku do obniżania wskaźnika sercowego (CI), natomiast wzrost MAP jest poprzedzany przez zwiększenie CI. Wykazano, że MAP koreluje dodatnio z CI w momencie rozpoczynania resuscytacji i w okresie przedterminalnym, jednak nie znaleziono koincydencji między oboma parametrami w czasie względnej stabilizacji krążenia. Chociaż nieadekwatne wypełnienie łożyska naczyniowego uzasadnia występowanie niskiego ciśnienia tętniczego, w początkowej fazie hipowolemii mechanizmy nerwowe i neurohumoralne mogą utrzymywać ciśnienie tętnicze w zakresie zbliżonym do normalnego. Zmieniające się wskaźniki hemodynamiczne, będące wyrazem płynnych reakcji adaptacyjnych, nie są więc realnym wskaźnikiem przepływu krwi w tkankach. Jeżeli wspomniane mechanizmy adaptacyjne cechują się dużą sprawnością, załamanie czynności układu krążenia może wystąpić nagle, bez wcześniejszych zwiastunów [14].

W przedstawionej pracy stwierdzono, że pacjenci, którzy zmarli w okresie poresuscytacyjnym, charakteryzowali się mniejszym oporem naczyniowym i wyższym wskaźnikiem sercowym w stosunku do chorych, którzy przeżyli. Opisane fakty sugerują, że modulowanie wymienionych wielkości hemodynamicznych mogłoby sprzyjać stabilizacji układu krążenia w okresie poresuscytacyjnym. Wykorzystanie znanych środków farmakologicznych potencjalnie wpływających na hemodynamikę poprzez zmiany obciążenia wstępnego i następczego (leki wazopresyjne, kardiotoniczne czy wazodylatory) w wielu konkretnych przypadkach nie przynosi zamierzonych efektów. Przyczyny mogą się wiązać z faktem, że u chorych w okresie poresuscytacyjnym wiele czynników wpływających na miejscową i centralną regulację napięcia naczyń utrudnia bądź uniemożliwia uzyskanie pośrednich efektów terapeutycznych polegających na rozszerzeniu bądź zwężeniu naczyń. Z kolei nie można wykluczyć, że o skutkach terapii decydują proporcje między uzyskanymi stężeniami egzogennych leków wazodylacyjnych lub presyjnych oraz antagonizowanych związków endogennych.

Od dawna wiadomo, że morfina i pozostałe opiaty rozszerzają naczynia, zmniejszają opór naczyniowy oraz doprowadzają do przemieszczania krwi z krążenia centralnego do obwodowego [5]. Niektóre dotychczasowe badania wskazują, że podawanie egzogennych antagonistów opioidów (nalokson, naltrekson) powoduje wzrost ciśnienia tętniczego i rzutu serca oraz zwiększenie przeżywalności u zwierząt (w tym naczelnych) w różnych rodzajach wstrząsu. Z kolei nie ma jak dotąd randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania antagonistów opiatów we wstrząsie krwotocznym i urazowym, podczas gdy rezultaty zastosowania naloksonu we wstrząsie septycznym są niejednoznaczne [15]. Na podstawie badań doświadczalnych stwierdzono, że we wstrząsie krwotocznym dochodzi do masywnej aktywacji endogennego systemu opioidowego, co powoduje duże i szybkie zwiększenie stężenia krążących opioidów. Wykazano przy tym, że podawanie endogennych antagonistów opioidów, takich jak melanokortyna, cholecystokina i TRH (*thyrotropin-releasing hormone*), u szczurów i psów w kontrolowanym wstrząsie krwotocznym (który nieleczony powodował zgon w ciągu 20–30 min) doprowadzało w krótkim czasie bez stosowania dodatkowego leczenia do całkowitej normalizacji ciśnienia tętniczego oraz funkcji oddechowej. Działanie tych peptydów było antagonizowane przez podanie morfiny [5]. U badanych przytomnych zwierząt stwierdzono w surowicy przy nagłej utracie 15% objętości krwi krążącej zwiększenie stężenia norepinefryny z utrzymaniem ciśnienia tętniczego (niehipotensyjne, skompensowane krwawienie), podczas gdy utrata 30% objętości krwi krążącej doprowadzała do spadku ciśnienia tętniczego bez towarzyszącego wzrostu stężenia norepinefryny we krwi. W tej drugiej sytuacji podanie naloksonu powodowało zwiększenie stężenia norepinefryny i wzrost ciśnienia tętniczego, co sugeruje, że podczas hipotensji krwotocznej następuje regulowane przez opiaty zahamowanie uwalniania norepinefryny oraz zmniejszenie aktywności układu współczulnego. Wielkość krwawienia wywołującego krwotoczną hipotensję można zredukować przez zastosowanie morfiny lub β -endorfiny, podczas gdy jego nasilenie obserwowano po podaniu naloksonu lub infuzji surowicy antyendorfinowej. W badaniach doświadczalnych stwierdzono również, że ACTH jako naturalny antagonist opiatów poprawiał funkcję układu krążenia i przeżywalność u zwierząt we wstrząsie krwotocznym, przy czym efektu tego nie niwelowała adrenalektomia. Można więc wiązać w tym wypadku przeciwwstrząsowe działanie ACTH z hamowaniem działania opiatów [5, 9].

Gwałtowne odwrócenie objawów wstrząsu krwotocznego wywoływane przez neuropeptydy antyopiodowe wiąże się z masywnym zwiększeniem objętości krwi krążącej. Ten wzrost nie odbywa się jednak w mechanizmie hemodylucji, gdyż liczba czerwonych krwinek przypadająca na jednostkę objętości nie zmienia się. Stwierdzano jednak przy tym znaczące zwiększenie leukocytozy. Jak wiadomo, porażenie kapilarów i gromadzenie w nich krwi przedłuża czas powrotu krwi żyłnej i redukuje rzut serca, charakteryzując końcową nieodwracalną fazę wstrząsu. Wzrost objętości krwi krążącej wywołany przez neuropeptydy antyopiodowe jest konsekwencją mobilizacji obwodowo zalegającej krwi. Powoduje to zwiększenie rzutu serca i naczyniowego oporu układowego ze stopniową normalizacją parametrów gazometrycznych i stężenia mleczanów w osoczu [5].

Można stwierdzić, że naruszenie równowagi pomiędzy antyopiodami a opiodami na korzyść tych ostatnich charakteryzuje wstrząs i stany ekstremalne [10]. W tych sytuacjach podanie neuropeptydów antyopiodowych (antyanalgetycznych) odwraca opisaną wyżej nierównowagę, powodując gwałtowną poprawę stanu chorych. Efektywne dawki antyopiodów (TRH; MSH, *melanocyte stimulating hormone*; ACTH) cechują się przy tym bardzo małą toksycznością. Należy dodać, że skuteczność wymienionych neuropeptydów w opisanych sytuacjach jest niezależna od ich działania hormonalnego. Badania dotyczące zastosowania opisanych środków w resuscytacji wykazały, że ich efektywność w tym stanie polega na wyzwaniu odruchów z chemo- i baroreceptorów, co umożliwia przywrócenie perfuzji tkankowej do zakresu umożliwiającego przeżycie. Wpływu tego nie obserwuje się praktycznie w normalnej sytuacji. Według niektórych autorów dane eksperymentalne i kliniczne pozwalają przyjąć, że dożylna iniekcja — 10 mg ACTH — jest uzasadniona we wstrząsie krwotocznym i kardiogenym [5]. W niektórych badaniach klinicznych wykazano, że blokanie receptorów opiodowych powoduje zwiększenie kurczliwości lewej komory serca i objętości wyrzutowej, skurczowego ciśnienia tętniczego oraz regionalnego przepływu krwi w nerkach, mięśniu sercowym i w mięśniach szkieletowych. U chorych z zastoinową niewydolnością krążenia stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem opiodów w surowicy i stopniem nasilenia niewydolności krążenia. Dowodzono jednocześnie, że zastosowanie w tym stanie naloksonu blokującego receptory opiodowe doprowadza do zwiększenia w surowicy stężenia norepinefryny, zwiększenia ciśnienia tętniczego i przyspieszenia częstotliwości serca [16]. Wyka-

zano również, że za pomocą naloksonu można odwrócić hipotensję spowodowaną endotoksemią [17]. Prace na temat skuteczności antagonistów opiodowych stosowanych u ludzi i zwierząt w celu poprawy przepływu mózgowego i odwrócenia deficytu neurologicznego nie przyniosły jak dotąd jednoznacznych wyników [10]. W badaniach eksperymentalnych prowadzonych podczas i po resuscytacji krążeniowo-oddechowej nie wykazano wpływu naloksonu na poprawę krążenia w mózgu i w mięśniu sercowym, chociaż tak leczone zwierzęta cechowały się większym średnim ciśnieniem tętniczym niż zwierzęta z grupy kontrolnej [16].

Uwzględniając wiele — często sprzecznych — doniesień na temat roli opiodów w regulacji homeostazy u pacjentów w stanach krytycznych, należałoby podkreślić potencjalnie korzystną rolę β -endorfiny jako endogennego wazodylatatora zmniejszającego obciążenie następcze serca [18]. Nieadekwatne w stosunku do funkcji mięśnia sercowego, stanu naczyń oraz działania związków antagonistycznych stężenie endogennych wazodylatatorów w surowicy, w istotny sposób może zaburzać adaptację układu krążenia. Z kolei pożądanym efektów hemodynamicznych w wyniku oddziaływania egzogennych związków naczyniorozszerzających można oczekiwać jedynie w przypadku zwiększonego wyjściowo oporu układowego. Niekorzystne, wykazywane w niektórych badaniach, następstwa zastosowania antagonistów receptora opiatowego mogą dotyczyć chorych z tej właśnie grupy.

Na podstawie uzyskanych rezultatów niniejszej pracy oraz wyników dotychczasowych badań można przyjąć, że wydzielanie β -endorfiny odgrywa istotną rolę w zachowaniu homeostazy w okresie poresuscytacyjnym. Skutki hemodynamiczne związane ze zwiększeniem lub zmniejszeniem stężenia β -endorfiny mogą wynikać z nierównowagi powstałej między działaniem związków kurczących i rozszerzających naczynia oraz reaktywnością naczyń i zdolnościami adaptacyjnymi mięśnia sercowego, w tym jego podatnością. Potwierdza to wykazana u chorych z grupy II (szczególnie z podgrupy IIa) ujemna korelacja między stężeniem β -endorfiny w surowicy a oporem układowym i średnim ciśnieniem tętniczym oraz korelacja dodatnia w stosunku do częstotliwości serca (grupa IIa). Pomimo zmienionego napięcia naczyń w okresie niedokrwienia i reperfuzji działanie β -endorfiny może być więc ważnym czynnikiem regulującym naczyniowy opór płucny i układowy. Brak korelacji między oporem układowym a stężeniem β -endorfiny w surowicy u chorych, którzy przeżyli (grupa I), sugeruje potencjalne antagonizowanie jej naczyniorozszerzającego działania przez inne

związki endogenne, co jest wyrazem sprawności mechanizmów homeostatycznych doprowadzających do stabilizacji hemodynamicznej.

Na podstawie uzyskanych wyników można dodatkowo przyjąć, że antagonizowanie β -endorfiny może być uzasadnione u wybranych chorych (szczególnie w grupie IIa cechującej się dużym stężeniem β -endorfiny i małym naczyniowym oporem układowym); u innych możliwe są niekorzystne następstwa (pacjenci z podwyższonym naczyniowym oporem układowym). Stąd też wynika najprawdopodobniej brak jednoznacznych dotychczasowych opinii na temat skuteczności naloksonu u pacjentów w stanach krytycznych, których grupowano w większości dotychczasowych prac według klasyfikacji klinicznej, bez uwzględnienia profilu hormonalnego. Ewentualne wskazania do stosowania w okresie poresuscytacyjnym odpowiedników endogennych antagonistów β -endorfiny (ACTH, melanokortyna) i antagonistów receptorów opiatowych powinny również wynikać z wcześniejszej oceny stężeń hormonów we krwi. Być może niewłaściwa proporcja między stężeniami obu rodzajów związków wytwarza nierównowagę, której usunięcie mogłoby doprowadzić do poprawy hemodynamiki po przywróceniu spontanicznego krążenia.

Z punktu widzenia dokonanej analizy statystycznej ograniczeniem przedstawionej pracy jest mała liczba chorych zakwalifikowanych do poszczególnych grup, pomimo że spośród 112 pacjentów po przebytych zatrzymaniu krążenia i uzyskaniu ROSC wyodrębniono 32 z istniejącymi wskazaniami do cewnikowania prawej jamy serca. Sprawę skomplikował jednak fakt, że badani pacjenci po przebytych

zatrzymaniu krążenia nie stanowili z punktu widzenia zaburzeń hemodynamicznych i neurohumoralnych jednorodnej zbiorowości, konieczne więc było dokonania dalszych podziałów. Ze względu na specyfikę opisywanej grupy pacjentów rozwiązaniem tego rodzaju problemów metodologicznych są jedynie badania wielośrodkowe uwzględniające w ocenie zaburzeń homeostazy po ROSC profil neurohumoralny i hemodynamiczny.

Wnioski

1. Po przywróceniu krążenia spontanicznego choroby o różnym rokowaniu i stopniu uszkodzeń wielonarządowych cechują się odmiennymi stężeniami β -endorfiny w surowicy oraz reakcjami układu sercowo-naczyniowego, w tym istotnymi zmianami oporu obwodowego i płucnego, a także wskaźnika sercowego.
2. Profil hemodynamiczny u pacjentów, którzy zmarli w okresie do 48 h od ROSC, świadczy o zachowanej po przywróceniu krążenia spontanicznego funkcji mięśnia sercowego (prawidłowy wskaźnik sercowy przy obniżonym ciśnieniu zaklinowania), która wobec istotnie zmniejszonego naczyniowego oporu układowego nie zapewnia jednak stabilizacji układu krążenia.
3. Ukierunkowana, uzależniona od profilu neurohumoralnego i hemodynamicznego, ingerencja farmakologiczna, wpływająca na równowagę endogennych związków regulujących opór naczyniowy, może sprzyjać stabilizacji układu krążenia w okresie poresuscytacyjnym.

Streszczenie

Hemodynamika i β -endorfina w okresie poresuscytacyjnym

Wstęp: *Dotychczasowe doniesienia na temat roli opioidów i antyopiodów w regulacji funkcji układu krążenia u pacjentów w stanach krytycznych są sprzeczne. U tych chorych β -endorfina, endogenny wazodylatator zmniejszający obciążenie następcze serca, może odgrywać korzystną rolę jedynie w przypadku zwiększonego wyjściowo oporu układowego, natomiast zastosowanie antagonistów opiatowych powinno być uzasadnione u chorych z obniżonym oporem naczyniowym. Celem pracy było porównanie zmian hemodynamicznych i stężenia β -endorfiny w surowicy u chorych po przywróceniu spontanicznego krążenia (ROSC, restoration of spontaneous circulation).*

Materiał i metody: *Badaniem objęto 32 chorych, u których przywrócono ROSC po zatrzymaniu krążenia z przyczyn nieurazowych. Pomiary hemodynamiczne wykonywano w 1. dobie po ROSC za pomocą cewnika Swana-Ganza. Rzut serca mierzono metodą termodylucji. Stężenie β -endorfiny w surowicy oznaczano metodą radioimmunologiczną.*

Wyniki: W grupie chorych zmarłych w ciągu 48 h od ROSC wykazano duże stężenia β -endorfiny w surowicy, mały opór obwodowy, wysoką częstotliwość serca i niskie ciśnienie tętnicze, natomiast u chorych, którzy zmarli w późniejszym okresie wewnątrzszpitalnym, wartości stężeń β -endorfiny w surowicy były istotnie mniejsze, a opór układowy większy. Pacjenci, którzy przeżyli, cechowali się większymi stężeniami β -endorfiny w porównaniu z grupą kontrolną (11,05 $\mu\text{g}/0,1 \text{ ml}$), ale mniejszymi wartościami β -endorfiny i większym oporem układowym niż pacjenci, którzy zmarli.

Wnioski: Zaobserwowane różnice w profilu hemodynamicznym u chorych po ROSC w skojarzeniu ze zmianami stężenia β -endorfiny wskazują na istotną rolę, jaką odgrywa ona w regulacji czynności układu krążenia po ROSC. Beta-endorfina, której działanie nakłada się na zmienione napięcie naczyń w okresie niedokrwienia i reperfuzji, może być ważnym czynnikiem regulującym opór obwodowy u chorych w okresie poresuscytacyjnym. (Folia Cardiol. 2001; 8: 527–535)

hemodynamika, β -endorfina, okres poresuscytacyjny

Piśmiennictwo

- Holaday J.W., Hopkins J. Neuroendocrine immunology: Relevance to the management of critical illness. Crit. Care Med. 1992; 20: 12, 1631–1633.
- Negovsky V.A. Postresuscitation disease. Crit. Care Med. 1988; 16: 942–946.
- Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. Crit. Care Med. 1988; 16: 923–941.
- Negovsky V.A., Gurvitch A.M. Post-resuscitation disease- a new nosological entity. Its reality and significance. Resuscitation 1995; 30: 23–27.
- Bertolini A. The opioid/anti-opioid balance in shock: a new target for therapy in reuscitation. Resuscitation 1995; 30: 29–42.
- Kirsch J.R., Hanley D.F., Wilson D.A., Troystman R.J. Effect of centrally administered enkephalinamides on regional cerebral blood flow in the dog. J. Cereb. Blood Flow Met. 1988; 383–394.
- Perna G.P., Modoni S., Valle G., Stanislaw M., Loperfido F. Plasma beta-endorphin response to exercise in patients with congestive heart failure. Chest 1997; 111: 19–22.
- Gil-Ad I., Dickerman Z., Amdursky S., Laron Z. Diurnal rhythm of plasma beta-endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compared to control subjects. Psychopharmacology 1986; 88: 496–499.
- Liang Ch.S., Imai N., Stone Ch.K., Woolf P.D., Kawashima S., Tuttle P.R. The role of endogenous opioids in congestive heart failure: effects of nalmeferone on systemic and regional hemodynamics in dogs. Circulation 1987; 2: 443–451.
- Gervais H.W., Eberle B., Hennes H.J., Grimm W., Kilian A., Konietzke D. i wsp. High dose naloxone does not improve cerebral or myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in pigs Resuscitation 1997; 34: 255–261.
- Yatani A., Imai N., Himura Y., Suematsu M., Liang Ch.S. Chronic opiate receptor inhibition in experimental congestive heart failure in dogs. Am. J. Physiol. 1997; 272: H478–H484.
- Kawashima S., Fukutake N., Nishian K., Asakumas S., Iwasaki T. Elevated plasma beta-endorphin levels in patients with congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 17: 53–58.
- Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit. Care Med. 1985; 13: 10, 818–829.
- Wo C.C.J., Shoemaker W.C., Appel P.L., Bishop M.H., Kram H.B., Hardin E. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. Crit. Care Med. 1993; 21: 2, 218–223.
- Boeker T., Boettiger B.W., Motsch J., Kern S., Martin E., Kirschfink M. Neutrophil elastase is released during and after cardiopulmonary resuscitation in man. Resuscitation 1996; 31, Resuscitation'96 (streszczenie S20) O-70.
- Fontana F., Bernardi P., Pich E.M., Capelli M., Bortoluzzi L., Apampinato S. i wsp. Relationship between plasma atrial natriuretic factor and opioid peptide levels in healthy subjects and in patients with acute congestive heart failure. Eur. Heart J. 1993; 14: 219–225.
- Holaday J.W., Faden A.I. Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role endorphins in shock. Nature 1978; 275: 450–459.
- Boe B., Gauvin F., Guerguerian A-M., Farell C.A., Lacroix J., Jenicek M. Therapy of shock with naloxone: a meta-analysis. Crit. Care Med. 1998; 26, 11: 1910–1916.