

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000265217





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΚΑΙ
ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΟ SHOCK ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΣΙΝΤΟΥ ΕΛΕΝΗ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)».



Ημερομηνία αίτησης της κ. Σίντου Ελένης: 19-12-2003

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 532^α/4-5-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας

Μέλη

Δρόσος Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής

Καμπίλη Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Ανασύσταση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Αριθμ Συνεδρ. 601^α/27-3-2007

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας

Μέλη

Καμπίλη Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Αρναούτογλου Ελένη Λέκτορας Αναισθησιολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 28-5-2004

«Χορήγηση βασοπρεσσίνης και αγγειόδιασταλτικού shock μετά από εξωσωματική κυκλοφορία σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 613^α/2-10-2007

Παπαδόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, επιβλέποντα

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας

Φατούρος Μιχαήλ Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων

Δαλκαλίτσης Νικόλαος Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Καμπίλη Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Ματσάγκας Μιλτιάδης Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής

Αρναούτογλου Ελένη, Λέκτορας Αναισθησιολογίας

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 17-10-2007

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γουδέβενος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη, πριν από κάθε άλλη σκέψη, να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Αναισθησιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Καθηγητή κ. Γεώργιο Στ. Παπαδόπουλο, τόσο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση του θέματος αυτής της διατριβής, όσο και για την αμέριστη συμπαράστασή του στην εκπόνηση αυτής.

Ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Μαρία Καμπίλη, για τη βοήθειά της, ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, στη διεκπεραίωση αυτής της διατριβής.

Στην Λέκτορα Αναισθησιολογίας κ. Έλενα Αρναούτογλου θέλω να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου για τη συμβολή της και την ηθική στήριξη, ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, στην εκπόνηση της διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Κρικώνη Κωνσταντίνο, μαθηματικό, για την επεξεργασία της στατιστικής μελέτης των αποτελεσμάτων, της παρούσης διδακτορικής διατριβής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συνεχή ενθάρρυνσή τους στην προσπάθειά μου να ολοκληρώσω αυτή τη διατριβή.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

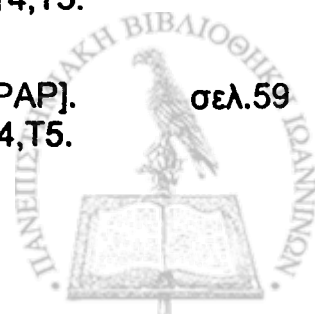
1.0 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ. 1
1.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ	
1.1.1 Σύνθεση και φυσιολογική ρύθμιση της έκκρισης της αντιδιουρητικής Ορμόνης.	σελ. 3
1.1.2 Μηχανισμός δράσης.	σελ. 3
1.1.3 Μεταβολισμός-απομάκρυνση.	σελ. 7
1.1.4 Παθολογική έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης	σελ. 7
A. Ανεπάρκειες έκκρισης αντιδιουρητικής.	
Άποιος διαβήτης.	σελ. 7
Αδιψική υπερνατρίαμία.	σελ. 9
B. Υπερβολική έκκριση και δράση της βαζοπρεσσίνης.	
Υπονατρίαμία.	σελ. 10
1.1.5 Δοσολογία	σελ. 11
1.1.6 Παρενέργειες	σελ. 13
1.2 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.	
1.2.1 Η δράση της βαζοπρεσσίνης στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.	σελ. 14
1.2.2 Η χρήση της βαζοπρεσσίνης κατά τη διάρκεια αγγειοδιασταλτικού shock, σηπτικής αιτιολογίας.	σελ. 17
1.2.3 Η χρήση της βαζοπρεσσίνης κατά τη διάρκεια αγγειοδιασταλτικού shock μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή αντικατάστασης βαλβίδας με εξωσωματική κυκλοφορία.	σελ. 20



- 1.2.4 Ο ρόλος της βαζοπρεσσίνης στη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και στη δεξιά αποφρακτική καρδιακή ανεπάρκεια. σελ. 23
- 1.2.5 Η δεσμοπρεσσίνη ως προφυλακτικός παράγοντας στην αντιμετώπιση αιμορραγίας μετά από επεμβάσεις bypass. σελ. 25
- 1.2.6 Η βαζοπρεσσίνη στη θεραπεία του shock που ακολουθεί την προσθήκη της απροτινίνης σελ. 28
- 1.2.7 Η χρήση της βαζοπρεσσίνης κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης. σελ. 30
- 1.3. ΣΚΟΠΟΣ σελ. 32

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 2.0 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ σελ. 35
- 3.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ σελ. 38
- 3.1 Περιγραφή σωματομετρικών στοιχείων των ασθενών. σελ. 38
- 3.2 Μέτρηση και καταγραφή του κλάσματος εξώθησης [EF]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5. σελ.39
- 3.3 Μέτρηση και καταγραφή της μέσης αρτηριακής πίεσης [MAP]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5. σελ.43
- 3.4 Μέτρηση και καταγραφή της καρδιακής συχνότητας [HR]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5. σελ.47
- 3.5 Μέτρηση και καταγραφή της καρδιακής παροχής [CO]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5. σελ.51
- 3.6 Μέτρηση και καταγραφή του καρδιακού δείκτη [CI]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5. σελ.55
- 3.7 Μέτρηση και καταγραφή της μέσης πνευμονικής πίεσης [MPAP]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5. σελ.59



3.8	Μέτρηση και καταγραφή της κεντρικής φλεβικής πίεσης [CVP]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.	σελ.63
3.9	Μέτρηση και καταγραφή των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων [SVRI]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.	σελ.67
3.10	Μέτρηση και καταγραφή των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων [PVRI]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.	σελ.71
3.11	Μέτρηση και καταγραφή της 24ωρης διούρησης των ασθενών της ομάδας I και των ασθενών της ομάδας II. Σύγκριση αυτής ανάμεσα στις δύο ομάδες.	σελ.75
3.12	Μέτρηση και καταγραφή της επίπτωσης του αγγειοδιασταλτικού shock των ασθενών της ομάδας I και των ασθενών της ομάδας II. Σύγκριση αυτής ανάμεσα στις δύο ομάδες.	σελ.75
3.13	Μέτρηση και καταγραφή της διάρκειας χορήγησης αγγειοσπαστικών (νοραδρεναλίνης) των ασθενών της ομάδας I και των ασθενών της ομάδας II. Σύγκριση αυτής ανάμεσα στις δύο ομάδες.	σελ.76
3.14	Μέτρηση και καταγραφή της μετεγχειρητικής αιμορραγίας 24ώρου των ασθενών της ομάδας I και των ασθενών της ομάδας II. Σύγκριση αυτής ανάμεσα στις δύο ομάδες.	σελ.77
4.0	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ.79
5.0	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ.87
6.0	SUMMARY	σελ.89
7.0	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.91



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.0 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βαζοπρεσσίνη αποτελεί ορμόνη του οπισθίου λοβού της υπόφυσης η οποία είναι ευρέως γνωστή με το όνομα «αντιδιουρητική ορμόνη» και έχει μακρά ιστορία ανάπτυξης. Η πλέον γνωστή δράση της, ήταν αυτή του ρόλου του διαβιβαστή στο ρυθμιστικό σύστημα του ισοζυγίου του ύδατος. Η αύξηση της ωσμωτικότητας του σώματος, ακόμη και αν είναι μικρή, π.χ. της τάξης του 1%(3 mOsm/kg), όπως συμβαίνει μετά από 10-12 ώρες στέρησης του νερού, φυσιολογικά αυξάνει την έκκριση αντιδιουρητικής. Αντίστροφα, η ελάττωση της ωσμωτικότητας μετά από φόρτιση του οργανισμού με νερό προκαλεί αραίωση των σωματικών υγρών και άμεση καταστολή της έκκρισης αντιδιουρητικής. Έτσι, η ανταπόκριση του υποθαλαμικού κέντρου της δίψας στην υπερτονικότητα και στην υποτονικότητα με διέγερση ή καταστολή, αντίστοιχα, εξασφαλίζει έναν παράλληλο φυσιολογικό μηχανισμό ρύθμισης της ωσμωτικότητας του σώματος.¹

Σήμερα, η βαζοπρεσσίνη αποτελεί ένα ισχυρό αγγεοσυσπαστικό παράγοντα, η χρήση του οποίου βρίσκει έδαφος στην αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων, ιδιαιτέρως απειλητικών για τη ζωή του ανθρώπου. Η βαζοπρεσσίνη έχει βρει κλινική εφαρμογή σε μια ποικιλία παθολογικών καταστάσεων, είτε λόγω της αντιδιουρητικής της δράσης, είτε λόγω της αγγειοσυσπαστικής της, όπως η αντιμετώπιση του σηπτικού shock.

Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως οι κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) τοποθετούν την βαζοπρεσσίνη στην πρώτη γραμμή φαρμάκων, για τη θεραπεία της κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής μη ανταποκρίσιμης, στην απινίδωση.

Η βαζοπρεσσίνη χρησιμοποιήθηκε επίσης για την αντιμετώπιση του αγγειοδιασταλτικού shock, μετά από εξωσωματική κυκλοφορία ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ή σε αγωγή με α – ΜΕΑ. Έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς αυτοί, μετά από εξωσωματική κυκλοφορία παρουσιάζουν πιο συχνά μια



συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη αγγειοδιαστολή (αγγειοδιασταλτικό shock).⁷¹

Μελέτες σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, έδειξαν πως η χορήγηση βαζοπρεσσίνης σε χαμηλή δοσολογία 1,8 U/h, 20 min πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, μπορεί να αποτελέσει προφυλακτικό παράγοντα για την αποφυγή ανάπτυξης του αγγειοδιασταλτικού shock σε χειρουργεία αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή αντικατάστασης βαλβίδας.^{86,87} Σε υψηλότερες δοσολογίες η βαζοπρεσσίνη έχει χρησιμοποιηθεί επίσης εκτός από την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, στην αντιμετώπιση ασθενών σε σηπτική καταπληξία (αγγειοδιασταλτικό shock).

Η χρήση της βαζοπρεσσίνης στην καρδιοχειρουργική θα αποτελέσει το αντικείμενο της δικής μας μελέτης.



1.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ

1.1.1 Σύνθεση και φυσιολογική ρύθμιση της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης

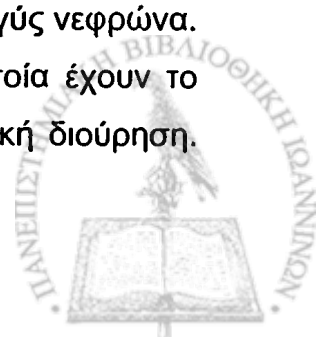
Η αντιδιουρητική ορμόνη συντίθεται στον εξωκυττάριο χώρο από μια πολυπεπτιδική ένωση που περιλαμβάνει την βαζοπρεσσίνη, τη νευροφυσίνη και την κοπεπτίνη. Μετά την προκαταρκτική επεξεργασία και αναδίπλωση, η πρόδρομη ένωση παρασκευάζεται σε νευροεκκριτικά κυστίδια μέσα στα οποία μεταφέρεται κατά μήκος του νευράξονα, υφίσταται περαιτέρω επεξεργασία και αναδίπλωση προς βαζοπρεσσίνη και αποθηκεύεται έως ότου η ορμόνη και τα υπόλοιπα συστατικά απελευθερωθούν με εξωκύτωση στο περιφερικό αίμα.

Η έκκρισή της από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης εμφανίζει διακυμάνσεις κυρίως ανάλογα με τις μεταβολές της ωσμωτικότητας του σώματος.

Εκτός από την ωσμωτική ρύθμιση, η έκκριση της αντιδιουρητικής μπορεί να επηρεασθεί και από διάφορους άλλους, μη ωσμωτικούς, παράγοντες, μεταξύ των οποίων περισσότερο αξιοσημείωτη είναι η κατάσταση του λεγόμενου δραστικού (πραγματικού) όγκου εξωκυτταρίου υγρού, που γίνεται αντιληπτή από ωσμωϋποδοχείς, στους οποίους θα αναφερθούμε εκτενώς.¹

1.1.2. Μηχανισμός δράσης.

Η βαζοπρεσσίνη είναι ένα εννεαπεπτίδιο που έχει άμεση δράση στους νεφρούς αυξάνοντας την επαναρρόφηση μέσω των νεφρικών σωληναρίων. Μειώνει την αποβολή του νερού προκαλώντας κατ'αυτόν τον τρόπο συμπύκνωση των ούρων. Η αντιδιουρητική επίδραση επιτυγχάνεται με την αύξηση της υδρωσμωτικής διαπερατότητας των κυττάρων που επενδύουν το άπω σωληνάριο και τα μυελικά αθροιστικά σωληνάρια του νεφρού. Σε απουσία αντιδιουρητικής αυτά τα κύτταρα είναι αδιαπέραστα από το νερό και επαναρροφούν λίγο αν όχι καθόλου, από τον σχετικά μεγάλο όγκο αραιού διηθήματος το οποίο εισέρχεται από τον εγγύς νεφρώνα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή μεγάλου όγκου ούρων τα οποία έχουν το μεγαλύτερο δυνατό βαθμό αραιώσης, μια κατάσταση γνωστή ως υδρική διούρηση.



Σε παρουσία αντιδιουρητικής, τα κύτταρα αυτά γίνονται εκλεκτικά διαπερατά στο νερό, επιτρέποντας του να διαχυθεί ακολουθώντας την ωσμωτική κλίση που δημιουργείται από τον υπέρτονο νεφρικό μυελό. Ως αποτέλεσμα, το αραιό υγρό που διέρχεται μέσα από τα σωληνάρια συμπυκνώνεται και ο ρυθμός παραγωγής των ούρων μειώνεται. Το μέγεθος αυτής της δράσης ποικίλλει και είναι ευθέως ανάλογο με τη συγκέντρωση της βαζοπρεσσίνης στο πλάσμα.²

Η βαζοπρεσσίνη ή Arginine βαζοπρεσσίνη, επιδρά σε έναν αριθμό οργανικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένου του νευρικού συστήματος, όπου ενεργεί ως νευροδιαβιβαστής ενδιάμεσης θερμορρύθμισης.

Σε υψηλές συγκεντρώσεις, η αντιδιουρητική προκαλεί επίσης αγγειοσύσπαση των περιφερικών αγγείων καθώς και σύσπαση των λείων μυϊκών ινών στα αιμοφόρα αγγεία του εντέρου, της χοληδόχου κύστης καθώς και της ουροδόχου κύστης. Επίσης επάγει τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ και ενισχύει την απελευθέρωση φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από τον εκλυτικό παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF).

Η ορμόνη δρα με κλασσικό μηχανισμό εξάρτησης από το κυκλικό AMP, ο οποίος αρχίζει να λειτουργεί με τη συνδεσή της σ' ένα υποδοχέα της πλαγιοβασικής επιφάνειας του κυττάρου στόχου. Τη διαδικασία αυτή συντονίζουν διάφοροι παράγοντες, όπως το ασβέστιο, οι προσταγλανδίνες τα στεροειδή του φλοιού των επινεφριδίων και διάφοροι αδρενεργικοί παράγοντες.³

Η βαζοπρεσσίνη ή Arginine βαζοπρεσσίνη, επιδρά σε έναν αριθμό οργανικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένου του νευρικού συστήματος, όπου ενεργεί ως νευροδιαβιβαστής ενδιάμεσης θερμορρύθμισης και απελευθέρωσης της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης.^{3,4}

Η βαζοπρεσσίνη έχει επίσης σοβαρές επιδράσεις στην διαδικασία της θρόμβωσης και της αιμόστασης, ενισχύοντας την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση δύο παραγόντων πήξης του VIIIa και του Von Willebrand από το αγγειακό ενδοθήλιο.^{7,8}

Στο άπω σωληνάριο και στο εγγύς σωληνάριο του νεφρού, η βαζοπρεσσίνη διεγείρει την επαναρρόφηση του ύδατος έτσι ώστε να παράγονται υψηλής συγκέντρωσης ούρα.⁹



Επίσης σε υψηλές δόσεις η ορμόνη ενισχύει τη μυϊκή σύσπαση των λείων μυικών ινών τόσο της μήτρας, όσο και του γαστρεντερικού σωλήνα και προάγει τη γλυκογονόλυση.^{10,11}

Η βαζοπρεσσίνη έχει σύνθετη δράση σε υποδοχείς, οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως V_1 και V_2 .¹²

Οι V_1 είναι υποδοχείς πίεσης. Οι υποδοχείς αυτοί διακρίνονται σε υποκατηγορίες και συγκεκριμένα σε $V_{1\alpha}$ και $V_{1\beta}$. Οι πρώτοι βρίσκονται στα αγγεία, στα αιμοπετάλια και στο ήπαρ, ενώ οι δεύτεροι στους βλεννογόνους και στην υπόφυση.

Μέσω των V_1 υποδοχέων ενεργοποιείται η φωσφολιπάση $A_2 C$ και D .

Η ενεργοποίηση αυτή, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή της ινοσιτόλης 1, 4, 5 – τριφωσφορικής και τις 1,2-διακλυγλυκερόλης, την κινητοποίηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C , με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική φωσφορυλίωση.

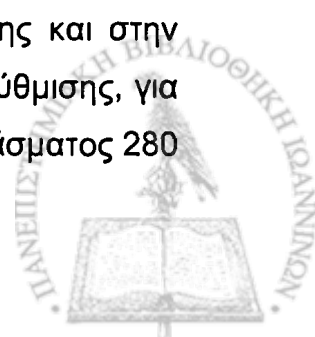
Οι V_2 υποδοχείς διεγείρονται σε καταστάσεις που απαιτείται αντιδιουρητική ανταπόκριση. Αυτοί διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση καταλήγοντας σε παραγωγή C -AMP.

Οι τρεις (3) υποδοχείς της βαζοπρεσσίνης ($V_{1\alpha}$, $V_{1\beta}$, V_2) φαίνεται να ανήκουν σε μια κατηγορία επτά (7) μεμβρανικών scanning υποδοχέων που μεταβιβάζουν ερεθίσματα μέσω της πρωτεΐνης G .

Η δράση της βαζοπρεσσίνης στοχεύει:

- στην ρύθμιση της ωσμωτικότητας του πλάσματος
- στην αντιμετώπιση της υπότασης ή της υπογλυκαιμίας με την ισχυρή αγγειοσύσπαση που συνοδεύει την έκλυση της ή την εξωγενή χορήγησή της καθώς και
- στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική φωσφορυλίωση.

Εκλυτικός παράγοντας για την ενδογενή έκκρισή της, είναι η αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος που ανιχνεύεται από δύο υποθαλαμικά νουκλεοτίδια, το υπεροπτικό νουκλεοτίδιο και το παρακοιλιακό. Τα απόλυτα επίπεδα της ωσμωτικότητας/συγκέντρωσης νατρίου πλάσματος, ποικίλλουν αισθητά από άτομο σε άτομο, προφανώς λόγω γενετικών επιδράσεων στο σημείο ρύθμισης και στην ευαισθησία του συστήματος. Ωστόσο η μέση ουδός, ή το μέσο σημείο ρύθμισης, για την απελευθέρωση της βαζοπρεσσίνης αντιστοιχεί σε ωσμωτικότητα πλάσματος 280



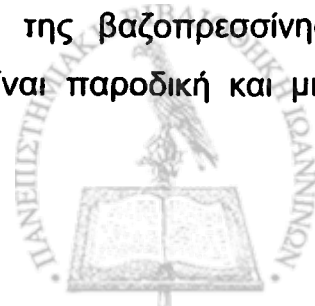
mosmol/L ή συγκέντρωση νατρίου πλάσματος 135meq/L· επίπεδα μόλις 2 έως 4% υψηλότερα προκαλούν φυσιολογικά μέγιστη αντιδιούρηση.^[13] Αν και σε φυσιολογικά άτομα είναι σχετικά σταθερή, η ουδός του ωσμωρρυθμιστικού συστήματος μπορεί να μετατεθεί σε χαμηλότερο επίπεδο κατά την κύηση, τον έμμηνο κύκλο και όταν υπάρχει σχετικά μεγάλη, οξεία μείωση της αρτηριακής πίεσης ή του όγκου του αίματος.¹

Η επίδραση των οξέων μεταβολών του όγκου ή της πίεσης του αίματος διαμεσολαβούνται σε μεγάλο βαθμό από τοιχωματικούς τασεουποδοχείς της καρδιάς και των μεγάλων αρτηριών και προβάλλουν μέσω του πνευμονογαστρικού και γλωσσοφαρυγγικού νέυρου στο εγκεφαλικό στέλεχος, από όπου μετασυναπτικοί νευρώνες ανέρχονται στον υποθάλαμο. Αυτές οι οδοί διατηρούν ένα τονωτικό ανασταλτικό τόνο ο οποίος μείωνεται όταν ο όγκος του αίματος ή η πίεση πέφτουν κατά >10 έως 20%. Αυτό το βιορυθμιστικό σύστημα είναι πιθανώς δευτερεύουσας σημασίας στη φυσιολογία της έκκρισης της βαζοπρεσσίνης, καθώς οι αιμοδυναμικές αλλαγές που απαιτούνται για να την επηρεάσουν είναι μεγαλύτερες από αυτές που συνήθως συμβαίνουν κατά τις φυσιολογικές δραστηριότητες. Ωστόσο, το βιορυθμιστικό σύστημα παίζει αναμφίβολα σημαντικό ρόλο στην έκκριση αντιδιουρητικής σε ασθενείς με μεγάλες οξείες διαταραχές της αιμοδυναμικής λειτουργίας.^{1,2,5,6}

Η υποβολαιμία και η υπόταση ανιχνεύονται από τους προαναφερόμενους τασεοϋποδοχείς και οδηγούν σε έκκριση βαζοπρεσσίνης. Μικρή πτώση της αρτηριακής πίεσης και μικρή ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου, έχουν μικρή επίδραση στην αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα. Μεγάλες όμως μεταβολές, με μείωση των παραπάνω παραγόντων της τάξης του 20-30%, οδηγούν σε 20-30 φορές αύξηση των επιπέδων της βαζοπρεσσίνης στο πλάσμα.

Άλλοι εκλυτικοί παράγοντες της βαζοπρεσσίνης είναι η ναυτία και ο έμετος, η υποξία, η οξεία υπογλυκαιμία, η επινεφρίνη, οι υψηλές δόσεις μορφίνης, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών, το κάπνισμα και πιθανώς η υπεραγγειοτασιναιμία. Η έκκριση της βαζοπρεσσίνης αναστέλλεται από χαμηλές δόσεις μορφίνης, από τα γλυκοκορτικοειδή, τη φενυτοΐνη και την εθανόλη.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως ακόμη και τα ερεθίσματα εμέτου μπορούν να αποτελέσουν ισχυρό εκλυτικό παράγοντα άμεσης αύξησης της βαζοπρεσσίνης πλάσματος κατά 50-100 φορές, ακόμη και όταν η ναυτία είναι παροδική και μη



συνδεδεόμενη με έμετο ή άλλα συμπτώματα. Τα ερεθίσματα του εμέτου, φαίνεται ότι δρουν μέσω του κέντρου εμέτου στο μυελό και μπορούν να ανασταλούν πλήρως με αντιεμετικά φάρμακα όπως η φλουφαιναζίνη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο πόνος ή άλλες μορφές stress λόγω βλάβης έχουν κάποια επίδραση στην βαζοπρεσσίνη, εκτός αν προκαλέσουν αγγειοπνευμονογαστρική αντίδραση που σχετίζεται με ναυτία και υπόταση.¹⁻¹³

1.1.3 Μεταβολισμός-απομάκρυνση.

Η βαζοπρεσσίνη αδρανοποιείται και μεταβολίζεται από τους νεφρούς και το ήπαρ, ενώ το 5-15% αυτής απεκκρίνεται μέσω των ούρων.¹⁴ Η βαζοπρεσσίνη κατανέμεται γρήγορα μέσα σ'ένα διαμέρισμα υγρών αδρά ίσου όγκου με το εξωκυττάριο υγρό· καθαίρεται μη αναστρέψιμα σε χρόνο ημιζωής($t_{1/2}$) 10-30 λεπτά.

Οι αγγειοσυσπαστικές τις δράσεις μετά από χορήγηση μιας απλής δόσης, διαρκούν από 30 έως 60 min.¹⁵

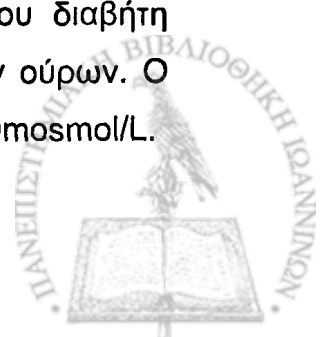
Κατά τη διάρκεια της κύησης, η μεταβολική κάθαρση της βαζοπρεσσίνης αυξάνεται τρεις έως τέσσερις φορές, και αυτό οφείλεται σε πλακουντιακή παραγωγή μίας N-τελικής πεπτιδάσης.

1.1.4. Παθολογική έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης

Η παθολογική έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης αφορά καταστάσεις που συνοδεύονται από ανεπάρκεια έκκρισης ή από υπερέκκριση της ορμόνης.

A. Ανεπάρκειες έκκρισης αντιδιουρητικής. Άποιος διαβήτης.

Στον κεντρικού τύπου άποιο διαβήτη ελαττώνεται η συμπύκνωση των ούρων λόγω ελάττωσης της έκκρισης της αντιδιουρητικής. Το σύνδρομο του άποιο διαβήτη χαρακτηρίζεται από την παραγωγή παθολογικά μεγάλων όγκων αραιών ούρων. Ο όγκος ούρων 24/ώρου είναι $>50\text{mL/kg Σ.Β.}$ και η ωσμωτικότητα είναι $<300\text{mosmol/L.}$



Η ανεπαρκής έκκριση της αντιδιουρητικής μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Η πρωτοπαθής μορφή προκύπτει συνήθως από αγενεσία ή μη αναστρέψιμη καταστροφή της νευρουπόφυσης και αφορά στον άποιο διαβήτη κεντρικού τύπου. Μπορεί να προκληθεί από ποικιλία συγγενών, επίκτητων ή γενετικών διαταραχών, αλλά σχεδόν στις μισές περιπτώσεις είναι ιδιοπαθής.

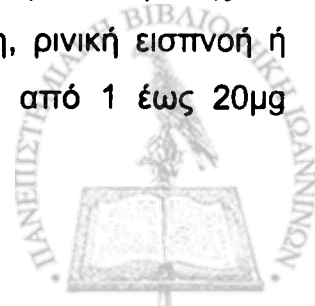
Οι επίκτητες μπορεί να αφορούν, νεοπλάσματα, κοκκιώματα, λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα), φλεγμονώδεις παθήσεις, αγγειακές (σύνδρομο sheehan, ανεύρυσμα έσω καρωτίδας, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, υποξική εγκεφαλοπάθεια, κύηση.^[16]

Οι ιδιοπαθείς αιτίες μπορεί να ναι συγγενείς δυσπλασίες ή κάποιες γενετικές ανωμαλίες. Η γενετική μορφή του κεντρικού τύπου διαβήτη μεταβιβάζεται συνήθως με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο και προκαλείται από διάφορες μεταλλάξεις στην περιοχή κωδικοποίησης του γονιδίου της βαζοπρεσσίνης-νευροφυσίνης II (AVP-NPII). Σε αυτόν τον τύπο, η ανεπάρκεια βαζοπρεσσίνης και ο άποιος διαβήτης αρχίζουν μερικούς μήνες έως αρκετά χρόνια μετά τη γέννηση και φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα εκλεκτικής εκφύλισης των μεγαλοκυτταρικών νευρώνων που παράγουν βαζοπρεσσίνη .

Οι πρωτοπαθείς ανεπάρκειες της αντιδιουρητικής δράσης της βαζοπρεσσίνης καταλήγουν σε νεφρογενή άποιο διαβήτη. Μπορεί να είναι γεγετικές, επίκτητες ή να προκαλούνται από έκθεση σε διάφορα φάρμακα.

Η σοβαρότητα της αντιδιουρητικής βλάβης ποικίλλει σημαντικά μεταξύ ασθενών με υποφυσιακό, νεφρογενή ή άποιο διαβήτη της κύησης. Σε μερικούς η ανεπάρκεια έκκρισης ή δράσης της βαζοπρεσσίνης είναι τόσο σοβαρές, ώστε η βασική παραγωγή ούρων προσεγγίζει το μέγιστο (10 έως 15mL/λεπτό) ακόμη και ένα έντονο ερέθισμα, όπως η ναυτία ή η σοβαρή αφυδάτωση, δεν αυξάνει την βαζοπρεσσίνη του πλάσματος αρκετά ώστε να γίνει η συμπύκνωση των ούρων.¹

Τα σημεία και τα συμπτώματα του ανεπίπλεκτου υποφυσιακού άποιο διαβήτη μπορούν να εξαλειφθούν πλήρως με θεραπεία με δεσμοπρεσσίνη (DDAVP). Πρόκειται για συνθετικό ανάλογο της βαζοπρεσσίνης, το οποίο δρά επιλεκτικά στους υποδοχείς V₂ αυξάνοντας τη συμπύκνωση των ούρων και μειώνοντας την παραγωγή των ούρων με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Είναι επίσης πιο ανθεκτική στη διάσπαση από την βαζοπρεσσίνη και έχει 3 έως 4 φορές μακρότερη διάρκεια δράσης. Η DDAVP μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια ή υποδόρια ένεση, ρινική εισπνοή ή δισκίο από το στόμα. Οι δόσεις που απαιτούνται κυμαίνονται από 1 έως 20μg



καθημερινά ή δύο φορές την ημέρα παρεντερικά, 10 έως 20 μg δύο ή τρεις φορές την ημέρα με ρινική εισπνοή, και 100 έως 400μg δύο ή τρεις φορές την ημέρα από το στόμα. Η έναρξη της δράσης είναι ταχεία, κυμαίνουσα από 15 μετά την ένεση έως 60 λεπτά μετά τη χορήγηση από το στόμα. Όταν δίδεται σε δόσεις επαρκείς να ομαλοποιήσουν πλήρως την ωσμωτικότητα και την παραγωγή των ούρων, η δεσμοπρεσσίνη προκαλεί ελαφρά (1 έως 3%) αύξηση του ολικού νερού του σώματος και ανάλογη μείωση της ωσμωτικότητας και της συγκέντρωσης νατρίου του πλάσματος, η οποία εξαλείφει γρήγορα τη δίψα και την πολυδιψία. Συνεπώς διατηρείται το ισοζυγίο νερού και δεν αναπτύσσεται υπονατρίααμία, εκτός εάν ο ασθενής έχει κάποια συνοδό διαταραχή στην ωσμωρύθμιση της δίψας ή προσλαμβάνει υπερβολικές ποσότητες υγρών για κάποιον άλλο λόγο.

Τα συμπτώματα και τα σημεία του νεφρογενούς άπαιου διαβήτη δεν επηρεάζονται από τη θεραπεία με δεσμοπρεσσίνη.¹⁻¹⁶

Αδιψική υπερνατρίαμια

Η αδιψική υπερνατρίαμια χαρακτηρίζεται από χρόνια ή υποτροπιάζουσα υπέρτονη αφυδάτωση και ανεπαρκή απάντηση της βαζοπρεσσίνης στην ωσμωτική διέγερση.

Προκαλείται από αγενεσία ή καταστροφή των υποθαλαμικών ωσμωυποδοχέων, οι οποίοι φυσιολογικά ρυθμίζουν τη δίψα και την έκκριση βαζοπρεσσίνης.¹

Η θεραπεία της αδιψικής υπερνατρίαμιας περιλαμβάνει χορήγηση νερού από το στόμα αν ο ασθενής είναι σε εγρήγορση, ή N/S 0,45% ενδοφλεβίως αν ο ασθενής έχει μειωμένο επίπεδο συνείδησης, ή δεν συνεργάζεται. Εάν υπάρχει άποιος διαβήτης ή αναπτυχθεί πριν την ολοκλήρωση της ενυδάτωσης, πρέπει να χορηγηθεί δεσμοπρεσσίνη στις πρότυπες δόσεις για να ελαχιστοποιηθεί η παραγωγή των ούρων.¹

B. Υπερβολική έκκριση και δράση της βαζοπρεσσίνης.

Υπονατριαιμία

Η υπερβολική έκκριση και δράση της βαζοπρεσσίνης καταλήγει στην παραγωγή μειωμένου όγκου περισσότερων συμπυκνωμένων ούρων. Αν δεν συνοδεύεται από μια ανάλογη μείωση υγρών, η μειωμένη δυνατότητα καταστολής της βαζοπρεσσίνης καταλήγει σε κατακράτηση νερού και μείωση της ωσμωτικότητας της συγκέντρωσης του νατρίου του πλάσματος. Η ωσμωτικά απρόσφορη διούρηση μπορεί να οφείλεται σε πρωτοπαθή διαταραχή της έκκρισης ή της δράσης της βαζοπρεσσίνης, ή μπορεί να είναι δευτεροπαθής λόγω αναγνωρισμένου μη ωσμωτικού ερεθίσματος, όπως η υποογκαιμία, η υπόταση ή η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών. Οι πρωτοπαθείς μορφές αναφέρονται γενικά ως σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH) ή ευκαιμική (τύπου III) υπονατριαιμία.

Έχουν πολλές διαφορετικές αιτίες, που περιλαμβάνουν την έκτοπη παραγωγή βαζοπρεσσίνης από καρκίνο πνεύμονα ή άλλα νεοπλάσματα, την ορθότοπη απελεύθερωση από διάφορες νόσους ή φάρμακα, και την εξωγενή χορήγηση βαζοπρεσσίνης, δεσμοπρεσσίνης ή μεγάλων δόσεων ωκυτοκίνης. Οι έκτοπες μορφές προκύπτουν από ανώμαλη έκφραση του γονιδίου της AVP-NP_{II} από πρωτοπαθείς ή μεταστατικές κακοήθειες. Οι ορθότοπες μορφές εκδηλώνονται πιο συχνά σε ασθενείς με οξείες λοιμώξεις ή εγκεφαλικά επεισόδια, αλλά οι μηχανισμοί που αυτές οι νόσοι αποδιοργανώνουν την ωσμωρύθμιση δεν είναι γνωστοί.

Στο οξύ SIADH, η βάση της θεραπείας της υπονατριαιμίας είναι ο περιορισμός της ολικής πρόσληψης υγρών σε λιγότερο από το άθροισμα των άδηλων απωλειών και της παραγωγής ούρων. Ένας ή περισσότεροι μη πεπτιδικοί ανταγωνιστές της βαζοπρεσσίνης, οι οποίοι εμποδίζουν την αντιδιουρητική δράση της, μπορεί σύντομα να εγκριθεί για χρήση στις ΗΠΑ.¹⁷



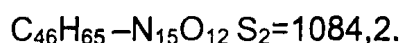
1.1.5. Δοσολογία.

Η βαζοπρεσσίνη στο εμπόριο, απαντάται σε δύο μορφές: την Argipressin και την Lypressin.

Μπορεί να παρασκευαστεί με συνθετικό τρόπο ή να απαντηθεί στη φυσική της μορφή, η οποία εκκρίνεται από τους αδένες υγείων οικόσιτων ζώων που χρησιμοποιούνται ως τροφή από τον άνθρωπο.

Η Argipressin είναι εκείνη η μορφή της βαζοπρεσσίνης που ανευρίσκεται στα περισσότερα θηλαστικά περιλαμβανομένου και του ανθρώπου αλλά εξαιρούμενου του γουρουιού. Συνήθως παρασκευάζεται με συνθετικό τρόπο.

Ο χημικός της τύπος είναι ο ακόλουθος:

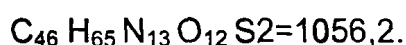


8,2 μονάδες Argipressin για βιοσύνθεση περιέχονται σε 20μg συνθετικού πεπτιδίου.

Η Lypressin αποτελεί εκείνη τη φόρμα της βαζοπρεσσίνης που συνήθως παρασκευάζεται με συνθετικό τρόπο ή μπορεί να εκκριθεί από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης των γουρουινών.

Ο χημικός της τύπος είναι ο ακόλουθος:

Cys-Tyr-Phe-Glu-Asn-Cys-Pro-Lys-NH₂-κυκλικό[1-6] δισουλφιδικά.



Οι μορφές της βαζοπρεσσίνης που χορηγούνται συνήθως παρεντερικώς ή ενδορρινικώς είναι οι συνθετικές μορφές Argipressin ή Lypressin και έχουν εφαρμογή στην θεραπεία του Άποιου διαβήτη κεντρικής αιτιολογίας καθώς και στην αντιμετώπιση αιμορραγίας οισοφαγικών κισρών.¹⁸⁻²⁷

Στη θεραπεία του Άποιου διαβήτη, η βαζοπρεσσίνη μπορεί να δοθεί υποδορίως ή ενδομυϊκώς (5-20 U κάθε 4 ώρες), ενώ στη θεραπεία των κισρών του οισοφάγου μπορεί να δοθεί μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης (20 IU σε 100 ml glucose 5%), που συστήνεται να διαρκεί πάνω από 15 λεπτά.

Έρευνες πάνω στη θεραπεία αιμορραγίας προκαλούμενης από οισοφαγικούς κισσούς τοποθετούν την βαζοπρεσσίνη σε μια ευρέως καλά διαδεδομένη μέθοδο θεραπείας αυτής.¹⁸⁻²⁷

Υπάρχουν επίσης ανακοινώσεις που μας δίνουν πληροφορίες πάνω στη χρήση της βαζοπρεσσίνης για την αντιμετώπιση κάποιων άλλων βαριών αιμορραγικών καταστάσεων όπως:



- αιμορραγική κυστίτιδα κυκλοσφαιμικώς εξαρτώμενη,
- μαζική αιμορραγία σε νόσο του Crohn's,
- αιμορραγία σε τοκετό ή σε καισαρική τομή καθώς και σε μαζική αιμόπτυση. ²⁸⁻³²



1.1.6 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι κυριότερες παρενέργειες της βαζοπρεσσίνης είναι οι ακόλουθες:³³⁻⁴⁶

1. Μετά τη χορήγηση αρχικής δόσης 20 U βαζοπρεσσίνης που συνοδεύτηκε από συνεχή χορήγηση 0,4 U/min βαζοπρεσσίνης για τη θεραπεία της αιμορραγίας λόγω οισοφαγικών κισμών, παρατηρήθηκαν ισχαιμία του μυοκαρδίου, έμφραγμα και αρρυθμίες, παράδοση υπόταση, ραβδομύωση, νεφρική βλάβη και ισχαιμία του οσχέου.

2. Σε καρδιοθωρακικούς ασθενείς η χορήγηση βαζοπρεσσίνης συνδιάστηκε με αναφυλαξία και υπερευαισθησία στο φάρμακο καθώς και χρόνια νεφρίτιδα.

3. Η χορήγηση βαζοπρεσσίνης υποδόρια μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση ή ακόμη και γάγγραινα. Η έγχυση της βαζοπρεσσίνης πρέπει να γίνεται από κεντρικό καθετήρα. Η βαζοπρεσσίνη μπορεί να αραιωθεί σε μια συγκέντρωση από 100 έως 1000 U/L σε διάλυμα dextrose 5% ή σε φυσιολογικό ορό (0,9% N/S).^[31] Η φυσιολογική αραιώση του μίγματος είναι 100 U στα 250ml.

Συχνά η έγχυση της βαζοπρεσσίνης συνοδεύεται από συμπληρωματική θεραπεία με κατεχολαμίνες και αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων αυτών, οπότε μπορούν να χορηγηθούν μέσω κοινού κεντρικού καθετήρα.

Τέλος πρέπει να αναφέρουμε πως παρόλο που οι δόσεις της βαζοπρεσσίνης που προσφάτως έχουν δοθεί, δεν έχει αποδειχθεί ότι ενοχοποιούνται για τερατογένεση, το φάρμακο πρέπει να αποφεύγεται να χορηγείται στις εγκύους εκτός της περιπτώσεως που αποτελεί απόλυτη ένδειξη.



1.2 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.

1.2. 1. Η δράση της βαζοπρεσσίνης στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η αρτηριακή πίεση διατηρείται σταθερή μέσω τριών νευροορμονικών συστημάτων :

- του αυτόνομου συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Σ.Ν.Σ.)
- του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης (RAS) και
- του συστήματος αργινίνης – βαζοπρεσσίνης (AVP) .

Φυσιολογικά η αναστολή του ενός ή και των δύο από τα τρία συστήματα αντιρροπείται από τα άλλα.^{47,48}

Σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκε ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου, η αιμοδυναμική τους αποκατάσταση μετά από απώλεια αίματος, στάθηκε ανεπιτυχής παρόλο τη φυσιολογική ανταπόκριση αυτών στις κατεχολαμίνες και τα υψηλά επίπεδα βαζοπρεσσίνης στο αίμα.⁴⁹ Σε πρόβατο κάτω από αναισθησία, η αναστολή του RAS και του AVP συστήματος είχε ως αποτέλεσμα την υπόταση.⁵⁰ Τα παραπάνω συμβάματα υποδुकνεύουν ότι όταν υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες όπως αιμορραγία ή αναισθησία, η αναστολή της λειτουργίας ενός ή και δύο από τους παράγοντες νευροορμονικής ρύθμισης οδηγεί σε σοβαρές αιμοδυναμικές διαταραχές. Κάτω από το μεγάλο stress του χειρουργείου καρδιάς, η χρόνια χρήση της αμιωδαρόνης, παράλληλα με τις άλλες καρδιαγγειακές επιδράσεις της, φαίνεται ότι αναστέλλει το Συμπαθητικό Σύστημα, χωρίς να συναγωνίζεται τους α και β αναστολείς^{51,52}, όπως επίσης και ότι σχετίζεται με θανατηφόρο αγγειοδιασταλτικό shock⁵³ και ανάγκες για τεράστιες δόσεις αγγειοσυσπαστικών.⁵⁴ Παρομοίως, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι οποίοι αναστέλλουν το RAS, και μειώνουν την ευαισθησία ανταπόκρισης του καρδιαγγειακού στις κατεχολαμίνες,⁵⁵ αυξάνουν τις ανάγκες σε αγγειοσυσπαστικά κατά τη διάρκεια του καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.⁵⁶

Όσον αφορά στο σύστημα αργινίνης βαζοπρεσσίνης (AVP) σημαντικό ρόλο στην κυρίως ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, μέσω της ρύθμισης του κυκλοφορούντος



όγκου αίματος και της ευαισθησίας των αντανακλαστικών της πίεσης παίζουν οι V1a υποδοχείς.

Στην μελέτη των Koshimiju TA et al.⁵⁷, ερευνήθηκε ο λειτουργικός ρόλος των V1a υποδοχέων στην ομοιοστασία του καρδιαγγειακού, χρησιμοποιώντας 'γενετικό στόχο'. Η βασική τιμή της αρτηριακής πίεσης σε μεταλλαγμένα ποντίκια που είχαν γενετική έλλειψη V1a υποδοχέων (V1a^{-/-}), ήταν σημαντικά μικρότερη (p<0,001) συγκρινόμενη μ'αυτή των ποντικών αγρίου τύπου (V1a^{+/+}), χωρίς κάποια αξιοσημείωτη αλλαγή στην καρδιακή συχνότητα. Η καρδιακή λειτουργία δεν παρουσίασε διαφορές στην ομάδα των μεταλλαγμένων ποντικών. Οι αγγειοσυσπαστικές απαντήσεις, οι προκλυόμενες από την βαζοπρεσσίνη, ήταν καταργημένες στα μεταλλαγμένα ποντίκια, ενώ η χορήγηση βαζοπρεσσίνης προκάλεσε μια μείωση στην αρτηριακή πίεση, η οποία οφείλεται εν μέρει στην απελευθέρωση του νιτρικού οξειδίου, μέσω των V2 υποδοχέων, από το ενδοθήλιο των αγγείων. Τα αντανακλαστικά των πιεσοϋποδοχέων των αρτηριών καταστάθηκαν σημαντικά στα μεταλλαγμένα ποντίκια, γεγονός συμβατό με την απώλεια των V1a υποδοχέων στην κεντρική περιοχή ελέγχου των πιεσοϋποδοχέων. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι στα μεταλλαγμένα ποντίκια διαπιστώθηκε μια μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος της τάξης του 9%.

Τα μεταλλαγμένα ποντίκια είχαν φυσιολογικές τιμές επιπέδων βαζοπρεσσίνης στο πλάσμα και φυσιολογική απάντηση στην έκκριση βαζοπρεσσίνης, αλλά είχαν σημαντικά χαμηλότερη ευαισθησία απάντησης στην αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη.

Η βαζοπρεσσίνη εμπλέκεται σε μια πληθώρα φυσιολογικών ρυθμιστικών διαδικασιών μέσω των ειδικών V1a, V1b και V2 υποδοχέων.⁵⁸ Οι συγκεκριμένοι υποδοχείς έχουν ξεκάθαρο φαρμακολογικό προφίλ και δρουν με ειδικούς ενδοκυττάριους δευτερεύοντες διαβιβαστές.⁵⁸

Η βαζοπρεσσίνη έχει κύριο ρόλο στην σταθερότητα του καρδιαγγειακού, επηρεάζοντας την αρτηριακή πίεση από πολλές πλευρές μ'ένα σύνθετο τρόπο. Ο ρόλος της βαζοπρεσσίνης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης έχει διευκρινιστεί καλά όσον αφορά στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε παθοφυσιολογικές συνθήκες όπως βαρεία υποογκαιμία, σοβαρά υποτασικά επεισόδια.⁵⁹ Ωστόσο η συμμετοχή της στην ομοιοστασία της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικές καταστάσεις είναι μερικώς διευκρινισμένη.⁶⁰



Η βαζοπρεσσίνη είναι ένας δυναμικός παράγοντας πρόκλησης σύσπασης των μυικών ινών των αγγείων in-vitro και οι V1a υποδοχείς αποτελούν τους διαβιβαστές της τελικής της δράσης που είναι η αγγειοσύσπαση.⁶⁰

Μια συγγενής υψηλή συγκέντρωση της βαζοπρεσσίνης στο πλάσμα, φαίνεται ότι σχετίζεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης in vivo κάτω από φυσιολογικές συνθήκες.⁶¹ Αυτό συμβαίνει πιθανότατα επειδή η βαζοπρεσσίνη δρα και στον εγκέφαλο, μειώνοντας την καρδιακή παροχή μέσω αναστολής της περιφερικής δράσης του συμπαθητικού και ενδυνάμωσης των αντανακλαστικών της πίεσης.⁶²

Επιπλέον η βαζοπρεσσίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή σε κάποια τριχοειδή, ίσως μέσω απελευθέρωσης NO (νιτρικού οξειδίου) από το αγγειακό ενδοθήλιο.⁶³

Υψηλώς εκλεκτικοί πεπτιδικοί και μη πεπτιδικοί ανταγωνιστές V1a υποδοχέων έχουν αναπτυχθεί⁶⁴⁻⁶⁶ και έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν επιτυχώς την συσπαστική απάντηση, που προκαλείται από την βαζοπρεσσίνη, ενώ έχουν μικρή επίδραση στα βασικά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.⁶⁷ Δηλαδή ο V1a υποδοχέας εμφανίζεται να παίζει μόνο ένα μικρό ρόλο στην διατήρηση της ομοιοστασίας της αρτηριακής πίεσης, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες.

Πρόσφατες παρατηρήσεις με εκλεκτικούς ανταγωνιστές του V1a υποδοχέα σε ποντίκια, στην ίδια μελέτη, συνδιάζονται με χαμηλότερη από τις φυσιολογικές τιμές αρτηριακή πίεση, σε καταστάσεις ηρεμίας. Σε έρευνα διευκρίνισης του μηχανισμού πρόκλησης της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, βρέθηκε μειωμένος όγκος κυκλοφορούντος αίματος και επηρεασμένη ευαισθησία των αντανακλαστικών της πίεσης, στην ομάδα των ποντικών με έλλειμμα του V1a υποδοχέα. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας, έδειξαν πως ο υποδοχέας V1a παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της αρτηριακής πίεσης στις φυσιολογικές καταστάσεις, όχι μέσω αγγειοσύσπασης, αλλά μέσω ρύθμισης των νευροορμονικών δράσεων της βαζοπρεσσίνης.⁵⁷



1.2.2. Η χρήση της βαζοπρεσσίνης κατά τη διάρκεια αγγειοδιασταλτικού shock σηπτικής αιτιολογίας.

Συχνά σε ασθενείς με αγγειοδιασταλτικό shock σηπτικής αιτιολογίας έχει παρατηρηθεί μια εκσεσημασμένη αντοχή στους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες.

Η πρώτη ανακοίνωση που αφορά στη χρήση βαζοπρεσσίνης στην αντιμετώπιση της σηπτικής καταπληξίας, περιγράφηκε το έτος 2001 (Current Opinion in Critical Care 2001).⁶⁸ Η βαζοπρεσσίνη χορηγήθηκε αρχικά για την αναζωογόνηση ασθενούς από καρδιακή ανακοπή. Στον ασθενή αυτό η περαιτέρω πορεία επεπλάκη από βακτηριακή σηψαιμία. Για την αιμοδυναμική του αποκατάσταση χορηγήθηκαν επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη σε δοσολογία ικανή να διατηρήσει μια μέση αρτηριακή πίεση ίση με 90 mmHg.. Στη συνέχεια χορηγήθηκε συνεχής έγχυση βαζοπρεσσίνης σε δοσολογία 0,04 U/min), η οποία είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της διούρησης από 6ml/h σε 50 ml/h ενώ η καρδιακή παροχή (CO) παρέμεινε σταθερή. Πιο συγκεκριμένα τις πρώτες ώρες ήταν αναγκαία και η χορήγηση νορεπινεφρίνης, για διατήρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές 90-100 mmHg. Η νορεπινεφρίνη διεκόπη έξι ώρες αργότερα. Η αρτηριακή πίεση είχε πλέον σταθεροποιηθεί στην τιμή των 105mmHg διατηρώντας μόνο την συνεχή έγχυση της βαζοπρεσσίνης στο θεραπευτικό σχήμα.⁶⁹

Σε μια σειρά παρουσίασης περιστατικών ο Argengiano et al.⁷⁰, αναφέρουν ότι η έγχυση μικρών δόσεων βαζοπρεσσίνης [0.1U/min] σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, μετά από τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVAD), βελτίωσε την αρτηριακή πίεση, επέτρεψε τη σταδιακή ελάττωση της χορήγησης των κατεχολαμινών και μείωσε την παραγωγή ούρων.^{71,72} Σε επόμενη έρευνα των ίδιων μελετητών, οι μετρήσεις των συγκεντρώσεων βαζοπρεσσίνης στο αίμα, αναδείχτηκαν ιδιαίτερα χαμηλές τιμές, πριν την έναρξη έγχυσης αυτής, υποδηλώνοντας έτσι ενδογενές έλλειμα της ορμόνης. Είναι πιθανό, τα ενδογενή αποθέματα της αντιδιουρητικής σ' αυτούς τους ασθενείς απλά να είχαν εξαντληθεί ή να μην ήταν ικανά να αντιμετωπίσουν το έλλειμα, ώστε να διατηρηθεί η καρδιοκυκλοφορική ομοιοστασία.

Σε άλλη έρευνά τους οι Landry et al.⁶⁹, μελέτησαν τα επίπεδα της βαζοπρεσσίνης σε ασθενείς με σηπτικό shock ή με καρδιογενή καταπληξία. Οι συγγραφείς

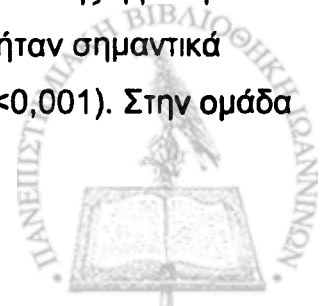


παρατήρησαν χαμηλά επίπεδα βαζοπρεσσίνης στο πλάσμα των ασθενών με σηπτικό shock (3,1 pg/ml) σε σχέση με εκείνα των ασθενών με καρδιογενή καταπληξία (22,7 pg/ml). Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία, οι οποίοι ήταν σε αγωγή με κατεχολαμίνες, η χορήγηση βαζοπρεσσίνης (0,04 U/min), είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Η διακοπή της βαζοπρεσσίνης οδήγησε στην επανεμφάνιση της υπότασης, η οποία ανατασσόταν με την εκ νέου χορήγηση βαζοπρεσσίνης. Η βελτίωση της αρτηριακής πίεσης, συνοδευόταν από αύξηση των επιπέδων της βαζοπρεσσίνης στο πλάσμα (30pg/ml).

Στην ίδια μελέτη ανιχνεύθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις βαζοπρεσσίνης στον ορό του πλάσματος, πριν την έναρξη έγχυσης βαζοπρεσσίνης, γεγονός που υποδεικνύει ενδογενή έλλειψη της βαζοπρεσσίνης στους εν λόγω ασθενείς.

- Ανάλογες παρατηρήσεις έγιναν σε ασθενείς με εμμένουσα υπόταση, προκαλούμενη από μιλρινόνη. Είναι γνωστό ότι η χρήση αναστολέων φωσφοδιεστεράσης, όπως η μιλρινόνη, στη θεραπεία σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας συχνά περιορίζεται λόγω της προκαλούμενης αγγειοδιαστολής και υπότασης. Στην έρευνα των Gold JA, et al.⁷³, η χορήγηση βαζοπρεσσίνης σε χαμηλές δοσολογίες (0,03 έως 0,07 U/min) είχε ως αποτέλεσμα την επαναφορά της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικές τιμές (Psyst 90-130mmHg), χωρίς να ανασταλεί η ινóτροπη δράση της μιλρινόνης.

Σε μελέτη των Martin W. et al.⁷⁴48 ασθενείς της Μ.Ε.Θ., με αγγειοδιασταλτικό shock ανθεκτικό στις κατεχολαμίνες, το οποίο σχετιζόταν με καρδιοχειρουργική επέμβαση ή οφειλόταν σε Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (SIRS), με ή χωρίς σήψη,⁷⁵ ομαδοποιήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Η μια ομάδα έλαβε συνδιασμένη έγχυση βαζοπρεσσίνης και νορεπινεφρίνης, ενώ η άλλη έλαβε μόνο νορεπινεφρίνη. Στην ομάδα της βαζοπρεσσίνης, η έγχυση αυτής ήταν 4U/h. Οι ασθενείς που έλαβαν βαζοπρεσσίνη είχαν υψηλότερο καρδιακό δείκτη και καρδιακή παροχή, ενώ χρειάστηκαν λιγότερη υποστήριξη από αγγειοσυσπαστικά σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν νορεπινεφρίνη ($p=0,019$). Όταν ξεκίνησε η έγχυση της βαζοπρεσσίνης, η καρδιακή συχνότητα στη συγκεκριμένη ομάδα, μειώθηκε σημαντικά, σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβαν μόνο νορεπινεφρίνη ($p<0,003$). Επίσης η μέση αρτηριακή πίεση, των ασθενών που έλαβαν και βαζοπρεσσίνη, ήταν σημαντικά υψηλότερη απ' αυτή των ασθενών που έλαβαν νορεπινεφρίνη ($p<0,001$). Στην ομάδα



της βαζοπρεσσίνης, καταγράφηκε χαμηλότερη συχνότητα κοιλιακής μαρμαρυγής (8,3%) , έναντι της συχνότητας που καταγράφηκε στην ομάδα της νορεπινεφρίνης (54,3%). Δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της ισχαιμίας και του εμφράγματος του μυοκαρδίου ανάμεσα στις δύο ομάδες καθώς επίσης και στα επίπεδα της τροπονίνης I.

Στην αναδρομική μελέτη των Luckner G. et al.¹³⁴, καταγράφηκαν οι επιδράσεις της βαζοπρεσσίνης στις αιμοδυναμικούς παραμέτρους και προσδιορίστηκαν οι δυσμενείς επιδράσεις της στο εγκατεστημένο αγγειοδιασταλτικό shock. Μελετήθηκαν 316 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε βαζοπρεσσίνη (4U/h). Η καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων έγινε 0,5, 1, 4, 12, 48, και 72 h μετά την έναρξη έγχυσης του φαρμάκου. Η βαζοπρεσσίνη αύξησε τη μέση αρτηριακή πίεση, τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις καθώς και τον όγκο παλμού. Η καρδιακή συχνότητα, η κεντρική φλεβική πίεση, η μέση πνευμονική πίεση και οι δόσεις νορεπινεφρίνης, μιλρινόνης, και υποκατάστατων επινεφρίνης, μειώθηκαν. Δεν σημειώθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με αγγειοδιασταλτικό shock σηπτικής αιτιολογίας ή λόγω συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Στο 41,1% των ασθενών μειώθηκε ο καρδιακός δείκτης, κατά τη διάρκεια έγχυσης της βαζοπρεσσίνης. Στους ασθενείς με υπερδυναμική κυκλοφορία πριν την βαζοπρεσσίνη, ο καρδιακός δείκτης μειώθηκε, ενώ έμεινε ανεπηρρέαστος ή παρουσίασε τάση αύξησης στους ασθενείς με νορμοδυναμική ή υπερδυναμική κυκλοφορία αντίστοιχα.



1.2.3. Η χρήση της βαζοπρεσσίνης κατά τη διάρκεια αγγειοδιασταλτικού shock μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή αντικατάστασης βαλβίδας με εξωσωματική κυκλοφορία.

Στις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή αντικατάστασης βαλβίδων, η εξωσωματική κυκλοφορία, επιπλέκεται από μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση η οποία χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη αγγειοδιαστολή.⁷⁶ Αυτή οφείλεται εκτός των άλλων στην έκθεση του αίματος σε μη φυσιολογικές επιφάνειες κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης .

Αυτή η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού περιλαμβάνει κατά τον Kirklin το σύστημα της καλκρεΐνης, το ινωδολυτικό σύστημα, τον καταρράκτη του συμπληρώματος καθώς και την ενίσχυση του καταρράκτη των αντιδράσεων πήξης.⁷⁷ Πιθανότατα οι αρνητικές επιδράσεις της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης στον οργανισμό να σχετίζονται με την ενεργοποίηση όλων αυτών των προφλεγμονωδών οδών.

Γνωστές επιπλοκές της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης αποτελούν η πνευμονική ανεπάρκεια, η εξωκυττάριος συγκέντρωση υγρών (στον τρίτο χώρο), η νεφρική δυσλειτουργία, η υπερθερμία, οι διαταραχές πήκτικότητας, η δυσλειτουργία του αγγειακού τόνου.^{77,78}

Έχει διαπιστωθεί ότι το 8% των καρδιοχειρουργικών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία (αορτοστεφανιαία παράκαμψης, αντικατάσταση βαλβίδας), εμφάνισαν αγγειοδιασταλτικό shock.⁷⁹

Το αγγειοδιασταλτικό shock είναι συνήθως ανθεκτικό στις κατεχολαμίνες.

Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την ανάκτηση του αγγειοκινητικού τόνου μετά την εξωσωματική κυκλοφορία είναι μόνο μερικώς διευκρινισμένοι.

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν αυξημένη επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock μετά από εξωσωματική κυκλοφορία (επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης η πλαστικής βαλβίδων), σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ως πιθανό μηχανισμό της αυξημένης επίπτωσης της αγγειοδιασταλτικής καταπληξίας στους ασθενείς αυτούς αναφέρεται η βλάβη του ενδοθηλίου που οδηγεί στην



απελευθέρωση των κυτταροκινών (IL-I, TNF) καθώς και άλλων φλεγμονώδων διαβιβαστών (NO).^{79,80}

Σύμφωνα με άλλες μελέτες, η προεγχειρητική λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) μπορεί να συμβάλλει στην αυξημένη επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock, μετά από εξωσωματική κυκλοφορία.⁷⁹ Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι σε περίπτωση ενεργοποίησης των αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών, μια ανεπάρκεια των αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών μπορεί επίσης να συντελέσει στην πρόκληση αυτή της μορφής του shock.^{81,82} Σε έρευνα σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, οι οποίοι ήταν σε αγωγή με αμιωδαρόνη και α-MEA και παρουσίασαν εκσεσημασμένη αγγειοδιαστολή μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η χορήγηση βαζοπρεσίνης είχε ως αποτέλεσμα την ανάταξη της υπότασης [Mets B.et all.]⁸³. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε επέμβαση μεταμόσχευσης καρδιάς και παρουσίασαν επίμονη αγγειοδιαστολή μετά την εξωσωματική κυκλοφορία, γεγονός που υποδεικνύει πως οι τρεις νευροορμονικές οδοί, [του αυτόνομου συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης (RAS) και του συστήματος αργινίνης – βαζοπρεσίνης (AVP)] οι υπεύθυνες για τη διατήρηση της αγγειοσύσπασης, είχαν επηρεαστεί.

Έχει βρεθεί επίσης ότι το αγγειοδιασταλτικό shock μετά το πέρας της εξωσωματικής κυκλοφορίας (ΕΣΚ) μπορεί να οφείλεται σε ενδογενή έλλειψη της βαζοπρεσίνης.^{84,85}

Οι ασθενείς, με υψηλά επίπεδα αντιδιουρητικής ορμόνης στο πλάσμα, είχαν ταχύτερη ανάνηψη και καλύτερη μετεγχειρητική πορεία, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν χαμηλά επίπεδα αντιδιουρητικής στο πλάσμα. Η αποκατάσταση του ελλείματος, με τη χορήγηση χαμηλών δόσεων βαζοπρεσίνης, βελτίωσε θεαματικά το αιμοδυναμικό προφίλ των καρδιοχειρουργικών ασθενών με αγγειοδιασταλτικό shock (αύξηση αρτηριακής πίεσης) και μείωσε την χρήση εξωγενών κατεχολαμινών.^{84,85}

Η βαζοπρεσίνη, σε χαμηλές δόσεις, έχει μικρή επίπτωση στην αρτηριακή πίεση σε νορμοτενσικούς ασθενείς, είναι όμως αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του αγγειοδιασταλτικού shock. Για το λόγο αυτό η βαζοπρεσίνη μπορεί να αποτελέσει ιδανικό προφυλακτικό παράγοντα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της εν λόγω καταπληξίας.^{86,87}

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Columbia Presbyterian Center στη Νέα Υόρκη, σε 50 ασθενείς, που χειρουργήθηκαν για εγκατάσταση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας και στους οποίους χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη κατά



τη διάρκεια του χειρουργείου ή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας έως και 24 ώρες μετεγχειρητικά, έδειξε πως όλοι οι ασθενείς είχαν τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης < 60mmHg καθώς και πολύ χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις (SVR) παρόλο την υποστήριξη των ασθενών αυτών με χορήγηση κατεχολαμινών. Η προσθήκη της βαζοπρεσσίνης στο θεραπευτικό σχήμα, με ρυθμό χορήγησης 0,09 U/min αύξησε τις τιμές της μέσης αρτηριακής από 58 σε 75 mmHg, οδήγησε επίσης σε αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR) από 920 σε 1200 dyne sec και ελάττωσε τη χορήγηση νορεπινεφρίνης στο 32%. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν επισημάνθηκε καμία αλλαγή στη ροή της συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD) και δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλοκή.⁸⁴

Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο Argenziano et al.⁸⁸ μελέτησαν τη χρήση της βαζοπρεσσίνης στην αντιμετώπιση της υπότασης λόγω εκσεσημασμένης αγγειοδιαστολής μετά από χειρουργείο μεταμόσχευσης καρδιάς. Από τους 175 ασθενείς που χειρουργήθηκαν, 20 είχαν τα κριτήρια για υπόταση μετά από χειρουργείο καρδιάς. Η έγχυση βαζοπρεσσίνης σε ρυθμό 0,1 U/min, στους παραπάνω ασθενείς, οδήγησε σε σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (από 60 σε 86 mmHg) και ελάττωσε επίσης σημαντικά τη δοσολογία έγχυσης της νορεπινεφρίνης.⁸⁸

Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν σημειώθηκαν επιπλοκές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαζοπρεσσίνη, ενώ ένας (1) ασθενής απεβίωσε την 21^η μετεγχειρητική μέρα, λόγω αιμορραγικής καταπληξίας και ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων.



1.2.4 Ο ρόλος της βαζοπρεσσίνης στην λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και στην δεξιά αποφρακτική καρδιακή ανεπάρκεια.

Υποθετικά, η βαζοπρεσσίνη είναι ένας ενδιαφέρων θεραπευτικός παράγοντας για την θεραπεία της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής υπέρτασης για διάφορους λόγους. Σε έρευνα των Alex H. et al.⁸⁹ μελετήθηκαν οι επιδράσεις της βαζοπρεσσίνης στη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια σε μοντέλα με οξεία πνευμονική υπέρταση. Τα μοντέλα ήταν 7 σκύλοι 8-14 kg. Στα συγκεκριμένα πειραματόζωα μετά την επίτευξη της πνευμονικής υπέρτασης, με συνεχή έγχυση του αναλόγου της θρομβοξάνης U46619, ξεκίνησε συνεχής έγχυση φαινυλεφρίνης, σε δοσολογία τέτοια που να εξασφαλιστεί μια αύξηση 25%, της πίεσης στην αορτή. Μετά τη σταθεροποίηση της πνευμονικής πίεσης και της πίεσης της αορτής καταγράφηκαν οι αιμοδυναμικές παράμετροι: MPAP, PVR, ευενδοτότητα και συσπαστικότητα δεξιάς κοιλίας. Στη συνέχεια διεκόπη η έγχυση της φαινυλεφρίνης, και μετά την επαναφορά των αιμοδυναμικών παραμέτρων στις αρχικές τους τιμές, άρχισε η έγχυση της βαζοπρεσσίνης σε δοσολογία ικανή ώστε να επιτευχθεί η ίδια αύξηση στη μέση πίεση της αορτής, που επιτεύχθηκε με την φαινυλεφρίνη (0,6-6U/kg/h). Τόσο η αντιδιουρητική, όσο και η φαινυλεφρίνη, μείωσαν την καρδιακή παροχή και τον όγκο παλμού. Η βαζοπρεσσίνη μείωσε τη δύναμη εξώθησης της δεξιάς κοιλίας αλλά η φαινυλεφρίνη όχι. Το πιο σημαντικό ήταν ότι η βαζοπρεσσίνη οδήγησε σε 31% μείωση της συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας, η οποία δεν επηρρέαστηκε κατά τη διάρκεια έγχυσης της φαινυλεφρίνης. Επομένως η αντιδιουρητική ορμόνη, άσκησε μια αρνητική ινότροπη δράση στη δεξιά κοιλία και αύξησε το μεταφορτίο αυτής. Η φαινυλεφρίνη είχε μια παρόμοια επίδραση στο μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας αλλά διατήρησε τη συσταλτικότητα αυτής. Μια τόσο ξεκάθαρη ινότροπη δράση της βαζοπρεσσίνης στη δεξιά κοιλία δεν είχε περιγραφεί ποτέ. Υποθετικά η βαζοπρεσσίνη, μπορεί να αποτελέσει έναν ενδιαφέροντα θεραπευτικό παράγοντα, για την πνευμονική υπέρταση. Τα συστηματικά αγγειοσυσπαστικά έχουν συστηθεί για τη θεραπεία της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας γιατί οδηγούν σε αύξηση της πίεσης διήθησης των στεφανιαίων.^{90,91} Τελευταία όμως έχει δοθεί μεγάλη σημασία στη χρήση των μη κατεχολαμινικών αγγειοσυσπαστικών, όπως η βαζοπρεσσίνη η οποία πλεονεκτεί έναντι των άλλων αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, λόγω των εν δυνάμει αγγειοδιασταλτικών της επιδράσεων στα πνευμονικά τριχοειδή.⁹²⁻⁹⁶



Στην παραπάνω μελέτη η βαζοπρεσσίνη οδήγησε σε αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αγγείων. Το συγκεκριμένο εύρημα δεν είναι ασυμβίβαστο με την τρέχουσα βιβλιογραφία, γιατί τα συμπεράσματα για την επίδραση της αντιδιουρητικής στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο ποικίλλουν ανάλογα με τις πειραματικές συνθήκες. Η βαζοπρεσσίνη αύξησε τις ολικές πνευμονικές αντιστάσεις χωρίς να μεταβάλλει την χαρακτηριστική ευενδοτότητα, γεγονός ασυμβίβαστο με την περιφερική αγγειοσυσπαστική της επίδραση στους πνεύμονες. Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει την επίδραση της αντιδιουρητικής στη δεξιά καρδιακή λειτουργία, μ' έναν ανεξάρτητο του φορτίου, δείκτη συσταλτικότητας *in vivo*. Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι δόσεις της βαζοπρεσσίνης οι οποίες ήταν πολύ μεγαλύτερες απ' αυτές που ενδείκνυνται στη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και στο κυκλοφορικό shock, μπορεί να αποτέλεσαν το αίτιο της επιδείνωσης της πνευμονικής υπέρτασης και της μείωσης της συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας.

Αντίθετα σε μελέτη των Sanjeev W. et al.⁹⁷ σε ασθενή 57 ετών με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, για την αντιμετώπιση της οποίας χορηγήθηκαν ινóτροπα σε υψηλές δόσεις (δοβουταμίνη) και έγινε αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent, για να ανοίξει στο 100% το εγγύς τμήμα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, η χορήγηση βαζοπρεσσίνης οδήγησε σε αξιόλογη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραγόντων, όπως της καρδιακής παροχής, του όγκου παλμού και του SVO₂.

Η χρήση της βαζοπρεσσίνης στη θεραπεία της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, δεν έχει μελετηθεί ακόμη εκτενώς, ώστε αυτή να συστήνεται ως θεραπεία ρουτίνας. Μπορεί ωστόσο να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν απαντούν στις κλασσικές μεθόδους θεραπείας ή όταν είναι αδύνατη η αποδέσμευσή τους από πολύ υψηλές δόσεις ινοτρόπων, ή ακόμη ως προσωρινή θεραπεία πριν την πραγματοποίηση χειρουργικής θεραπείας όπως για παράδειγμα μεταμόσχευση καρδιάς.⁹⁷



1.2.5. Η δεσμοπρεσσίνη ως προφυλακτικός παράγοντας στην αντιμετώπιση αιμορραγίας μετά από επεμβάσεις bypass.

Ένα άλλο ερώτημα που απασχόλησε μελέτη που έγινε από τους H. Pleyrn et al ⁹⁸, είναι κατά πόσο η δεσμοπρεσσίνη (συνθετικό ανάλογο της βαζοπρεσσίνης) μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό παράγοντα ο οποίος θα συντελέσει στη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας μετά από χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη πριν την επέμβαση.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη μέχρι την τελευταία ημέρα πριν την επέμβαση, είχαν αυξημένη μετεγχειρητική αιμορραγία ⁹⁹ και αυξημένες ανάγκες σε μετάγγιση παραγώγων αίματος. ^{99,100} Είναι επίσης γνωστό ότι η δεσμοπρεσσίνη έχει αιμοστατικές ιδιότητες. ^{101,102} Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει την ικανότητα της δεσμοπρεσσίνης να μειώνει την αιμορραγία σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (εκ γενετής και επίκτητες δ/χες αιμοπεταλίων), όπως και μετά από θεραπεία με ασπιρίνη. Στις περιπτώσεις αυτές, η δεσμοπρεσσίνη δρα, αυξάνοντας τη συγκέντρωση του παράγοντα von Willebrand, ενός σημαντικού διαβιβαστή της πήξεως των αιμοπεταλίων. Ένας σημαντικός αριθμός ερευνητών, μελέτησαν κατά πόσο η προφυλακτική χορήγηση της δεσμοπρεσσίνης μειώνει την μετεγχειρητική αιμορραγία μετά από χειρουργείο καρδιάς. ¹⁰³⁻¹⁰⁹

Στην έρευνα των Salzman et al ¹⁰³ (διπλή τυφλή μελέτη), βρέθηκε πως η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης μειώνει σημαντικά το ποσό της απώλειας αίματος, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Άλλοι ερευνητές μελέτησαν την επίδραση της δεσμοπρεσσίνης στην μετεγχειρητική αιμορραγία και στην μετάγγιση παραγώγων αίματος μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και αντικατάσταση βαλβίδων. ¹⁰⁴⁻¹¹¹ Η δεσμοπρεσσίνη δεν είχε καμμία επίδραση στην μετεγχειρητική αιμορραγία ασθενών που δεν ελάμβαναν προεγχειρητικά ασπιρίνη. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Αντίθετα σε ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη, 7 έως 5 ημέρες πριν το χειρουργείο, η δεσμοπρεσσίνη μείωσε σημαντικά την μετεγχειρητική απώλεια αίματος ^{108,109} και την ανάγκη μετάγγισης παραγώγων αίματος. ¹⁰⁹⁻¹¹⁰

Ο Gibbs et al. ¹¹¹ διαπίστωσαν μια μεγάλη εξασθένηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη για διάστημα μικρότερο των δύο



ημερών πριν την επέμβαση, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν ένα μακρύτερο διάστημα προεγχειρητικώς, που δεν ελάμβαναν το φάρμακο.

Ο Hilde Pleyrn et al.,⁹⁸ στην έρευνά τους μελέτησαν την επίδραση της προφυλακτικής θεραπείας με δεσμοπρεσσίνη, στην μετεγχειρητική αιμορραγία, σε μια ομάδα ασθενών που λάμβαναν ασπιρίνη μέχρι την ημέρα πριν την επέμβαση. Από την μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με ηπαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, αντιπηκτικά per os, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη καθώς και άλλους αναστολείς των αιμοπεταλίων.

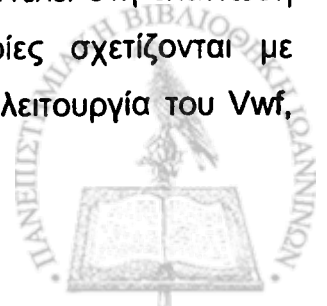
Η απώλεια αίματος υπολογίστηκε από τη στιγμή της άφιξης των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας μέχρι και 16 ώρες μετά. Διαπιστώθηκε πως δεν υπήρχε διαφορά στην συνολική μετεγχειρητική αιμορραγία ανάμεσα στις δύο ομάδες καθώς επίσης ότι όλοι οι ασθενείς είχαν τις ίδιες ανάγκες σε όγκους αυτομετάγγισης. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην συνολική μετεγχειρητική αιμορραγία ανάμεσα στις δύο ομάδες, ενώ διαπιστώθηκε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν τις ίδιες ανάγκες σε όγκους αυτομετάγγισης. Επίσης δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στον αριθμό των μεταγγίσεων παραγώγων αίματος ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Τέλος δεν καταγράφηκε διαφορά ανάμεσα στον αριθμό των ασθενών των δύο ομάδων, που χρειάστηκε να λάβουν τρανεξαμικό οξύ ή δεσμοπρεσσίνη μετεγχειρητικά για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας.

Επομένως η προφυλακτική θεραπεία με δεσμοπρεσσίνη δεν έχει αποτέλεσμα στην μετεγχειρητική αιμορραγία μετά από χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη μέχρι την τελευταία ημέρα πριν την επέμβαση. Αντιθέτως η επίδρασή της σε ασθενείς που λάμβαναν ακετυλοσαλικυλικό οξύ 7 έως 5 ημέρες πριν το χειρουργείο, αποδείχτηκε πως μειώνει την μετεγχειρητική απώλεια σε αίμα.^{108,109}

Η ικανότητα της δεσμοπρεσσίνης να μειώνει την μετεγχειρητική απώλεια αίματος, (μετά από εξωσωματική κυκλοφορία), αυξάνοντας τη συγκέντρωση του παράγοντα VII και του παράγοντα von-Willebrand, πιθανότατα σχετίζεται με την απελευθέρωση των παραπάνω παραγόντων πήξεως από το ήπαρ και τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και με μια υψηλή κατανομή των πολυμερών του παράγοντα Vwf.^{104,105}

Η δεσμοπρεσσίνη επίσης μειώνει το χρόνο αιμορραγίας και συντελεί στη ελάττωση της απώλειας αίματος, και σε άλλες καταστάσεις, οι οποίες σχετίζονται με δυσλειτουργίες των αιμοπεταλίων, χωρίς όμως να υπάρχει δυσλειτουργία του Vwf,



όπως είναι η ουραιμία, σοβαρές θρομβοπαθητικές καταστάσεις καθώς και η λήψη ασπιρίνης όπως ήδη έχει αναφερθεί. Συγκεκριμένα οι δράσεις της δεσμοπρεσίνης όσον αφορά τη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, θα μπορούσαν να συνοψιστούν στην αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του παράγοντα VIII-c, του Vwf, του t-PA καθώς και στην προώθηση των συγκολλητικών ιδιοτήτων και την ελάτωση του χρόνου αιμορραγίας.¹⁰⁷

Ο Cataneo et al., στη μελέτη τους υποστηρίζουν το ρόλο πιθανών μηχανισμών, ανεξάρτητων από την απελευθέρωση του παράγοντα Vwf, στην αιμοστατική επίδραση της δεσμοπρεσίνης.¹¹³ Ο Cataneo et al. επίσης διαπίστωσαν σε μετέπειτα μελέτη τους, πως η δεσμοπρεσίνη μείωσε τη μετεγχειρητική απώλεια αίματος στο 39% των ασθενών που παρουσίασαν εκσεσημασμένη αιμορραγία, ενώ η αποτελεσματικότητά της, μειώθηκε στο 9%, όταν το δείγμα της μέτρησης αφορούσε ομάδα ασθενών με αιμορραγία εντός των φυσιολογικών ορίων (σύμφωνα με τα Διεθνή στάνταρντ), καθώς και ομάδα ασθενών με μεγάλη αιμορραγία. Είναι ενδεικτικό ότι στις περισσότερες μελέτες, η δεσμοπρεσίνη έχει μια δυναμική επίδραση στην μετεγχειρητική αιμορραγία, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική μη-σύνθετη χειρουργική επέμβαση και χωρίς αιμορραγική παθογένεια. Επίσης άλλες μελέτες υποδεικνύουν την δεσμοπρεσίνη ως χρήσιμο θεραπευτικό παράγοντα σε περιπτώσεις όπως: υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας, επανεπέμβαση, σύνθετες και επιπλεκόμενες επεμβάσεις, χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας που ξεπερνά τις δύο ώρες, καθώς και άλλη διαγνωσμένη αιμορραγική διαταραχή που οφείλεται σε περιεγχειρητικώς χορηγούμενους φαρμακευτικούς παράγοντες.¹¹²⁻¹¹⁵ Αναφορικά λοιπόν με το ρόλο της δεσμοπρεσίνης στη μετεγχειρητική αιμορραγία μετά από χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα, πως η χορήγηση του φαρμάκου στους παραπάνω ασθενείς, οι οποίοι όμως δεν πρέπει να χαρακτηρίζονται από κάποια δυσλειτουργία πήξης, δεν επιφέρει καμία μείωση της απώλειας του αίματος, είτε περιεγχειρητικώς είτε μετεγχειρητικώς. Ωστόσο θα μπορούσε να συστηθεί η χορήγηση αυτής, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σύνθετα ή επείγοντα χειρουργεία καρδιάς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.



1.2.6. Η βαζοπρεσσίνη στη θεραπεία του shock που ακολουθεί την προσθήκη της απροτινίνης.

Η χρήση της απροτινίνης σε χειρουργεία καρδιάς ενδείκνυται για την μείωση της περιεχειρητικής απώλειας αίματος.¹¹⁶⁻¹¹⁷

Η συνολική επίπτωση των αναφυλακτικών αντιδράσεων προκλυόμενων από την απροτινίνη, σε ασθενείς που εκτέθηκαν σ' αυτή, έχει καταγραφεί ότι είναι 2,8%.¹¹⁸

Μία πρόσφατη μελέτη υποδεικνύει πως η επανέκθεση στην απροτινίνη μέσα σε τρεις μήνες από την αρχική έκθεση σ' αυτή, σχετίζεται με σχετικώς υψηλή επίπτωση αναφυλακτικών αντιδράσεων.¹¹⁹

Προφυλακτική αγωγή με H₁ και H₂ ανταγωνιστές έχει προταθεί, πριν την επανέκθεση στην απροτινίνη, με την ελπίδα της προστασίας ή της ελαχιστοποίησης της σοβαρότητας του αναφυλακτικού shock,¹¹⁸ αλλά η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας δεν έχει μελετηθεί. Ο Williams et al.¹²⁰ κατέγραψαν το περιστατικό ασθενούς ο οποίος επανεκτέθηκε στην απροτινίνη 55 μέρες μετά την αρχική έκθεση, χωρίς να έχει λάβει προφυλακτική θεραπεία με H₁ και H₂ ανταγωνιστές. Η ασθενής χειρουργήθηκε ξανά λόγω μεγάλης εκβλάστησης στην μιτροειδή βαλβίδα, που διαπιστώθηκε μέσω διοισοφάγειου υπερήχου. Μετά την προσθήκη 750.000 KIU απροτινίνης, η ασθενής εμφάνισε έντονο βρογχόσπασμο και μη αναστρέψιμη, επιμέρους καταπληξία.

Ο βρογχόσπασμος θεραπεύτηκε επιτυχώς με εισπνεόμενους β₂ αγωνιστές αλλά η υπόταση ήταν μη αναστρέψιμη στους α-αδρενεργικούς διεγέρτες, καθώς και σε υψηλές δόσεις φαινυλεφρίνης. Οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα σταθεροποιήθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων, μετά την χορήγηση μιας αρχικής δόσης βαζοπρεσσίνης 5IU iv (bolus) και μιας δεύτερης επαναληπτικής 5IU, 2min αργότερα, ενώ η έγχυση της φαινυλεφρίνης διακόπηκε γρήγορα.

Βασιζόμενοι στην παραπάνω καταγραφή, προτείνεται σε συνδυασμό με α-αγωνιστές η βαζοπρεσσίνη ως φαρμακευτικός παράγοντας για την θεραπεία οξέως επιμέρους καταπληξίας, που συμφωνεί με την κλινική διάγνωση αναφυλακτικού shock.

Θα πρέπει όμως να τονίσουμε πως η αποτελεσματικότητα καθώς και η ασφάλεια της βαζοπρεσσίνης, συγχρηγούμενης με φαινυλεφρίνη, σε σχέση με τη χορήγηση



επινεφρίνης αποκλειστικά, για τη θεραπεία της αναφυλαξίας, πρέπει να τεκμηριωθεί περαιτέρω μέσω μελετών που θα ακολουθήσουν.

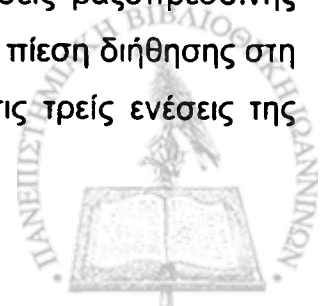


1.2.7. Η χρήση της βαζοπρεσσίνης κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης.

Στην έρευνα του Lindner και συν.¹²¹ συγκρίθηκε η χορήγηση αδρεναλίνης (0,2 mg/Kg) με την χορήγηση βαζοπρεσσίνης (80 U/Kg) κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης σε χοίρους με κοιλιακή μαρμαρυγή. Η μελέτη περιελάμβανε 2 ομάδες. Στην ομάδα I οι θωρακικές συμπίεσεις έγιναν σε κλειστό θώρακα, στην άλλη ομάδα η αναζωογόνηση έγινε με ανοικτό θώρακα. Η στεφανιαία και η εγκεφαλική αιματική ροή ήταν καλύτερη στην ομάδα της βαζοπρεσσίνης (80 U/Kg) με κλειστό θώρακα. Η επιβίωση ανάμεσα στην ομάδα της βαζοπρεσσίνης και της αδρεναλίνης ήταν περίπου η ίδια. Στην ομάδα με ανοικτό θώρακα δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αιματική ροή στα εγκεφαλικά και στεφανιαία αγγεία μεταξύ των δύο ομάων (βαζοπρεσσίνη versus αδρεναλίνης), βρέθηκε όμως ότι η βαζοπρεσσίνη βελτίωσε το ρη των στεφανιαίων φλεβών κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης.

Στη μελέτη των Lindner K.H. et al.¹²¹ ερευνήθηκε επίσης ποιά δόση βαζοπρεσσίνης έχει το καλύτερο αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα συγκρίθηκε κατά τη διάρκεια κοιλιακής μαρμαρυγής, η χορήγηση αδρεναλίνης (200 γ/kg) με 0,2, 0,4 και 0,8 U/Kg βαζοπρεσσίνης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η πιο αποτελεσματική δόση βαζοπρεσσίνης ήταν εκείνη των 0,8 U/Kg. Η βαζοπρεσσίνη βελτίωσε σημαντικά την παροχή του οξυγόνου στον εγκέφαλο καθώς και την μέση συχνότητα εμφάνισης της κοιλιακής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης, όταν συγκρίθηκε με μια μέγιστη δόση επινεφρίνης.¹²² Παρόλο που τα αποτελέσματα της βαζοπρεσσίνης πάνω στην αιματική ροή των ζωτικών οργάνων, διήρκησαν περισσότερο μετά την χορήγησή της, παρά μετά την χορήγηση επινεφρίνης (4min έναντι 1,5min) και ένας σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός πειραματόζων που έλαβαν βαζοπρεσσίνη μπόρεσαν να ανανήψουν, το φάρμακο δεν είχε αποτέλεσμα στη βραδυκαρδία μετά την εγκατάσταση της αυτόματης κυκλοφορίας.¹²³

Σε έρευνα των Wenzel V. και συν.¹²⁴⁻¹²⁶ κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης σε γουρούνια, έγιναν τρεις επαναλαμβανόμενες δόσεις επινεφρίνης στη μια ομάδα και στη συνέχεια τρεις επαναλαμβανόμενες δόσεις βαζοπρεσσίνης στην άλλη ομάδα γουρουνιών. Οι ερευνητές διαπίστωσαν πως η πίεση διήθησης στη στεφανιαία κυκλοφορία αυξήθηκε μόνο μετά την πρώτη από τις τρεις ενέσεις της



επινεφρίνης, ενώ στην ομάδα των πειραματόζων της βαζοπρεσσίνης, αυξήθηκε μετά από κάθε ένεση. Το αποτέλεσμα ήταν όλα τα ζώα που έλαβαν βαζοπρεσσίνη, να επιζήσουν, ενώ εκείνα που έλαβαν επινεφρίνη απεβίωσαν.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των Lidner και συν.¹²⁷ που έγινε του σε 40 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία. Οι ασθενείς έλαβαν 40 U βαζοπρεσσίνης ή 1 mg αδρεναλίνη. Οκτώ ασθενείς που έλαβαν βαζοπρεσσίνη και τρεις ασθενείς που έλαβαν αδρεναλίνη πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Δώδεκα ασθενείς που έλαβαν βαζοπρεσσίνη ως αρχικό αγγειοδραστικό παράγοντα και τέσσερις ασθενείς που έλαβαν αδρεναλίνη, έζησαν για χρονικό διάστημα εικοσιτεσσάρων ωρών.¹²⁷

Στην έρευνα των Stiell A.G. et al.¹²⁸ μελετήθηκε η συνδυασμένη χορήγηση αδρεναλίνης και βαζοπρεσσίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή. Σε οκτώ (8) ασθενείς με καρδιακή ανακοπή και στους οποίους η χορήγηση αδρεναλίνης δεν επέφερε αποτέλεσμα μετά από 10-20 λεπτά, η χορήγηση της βαζοπρεσσίνης σε δοσολογία 40 U οδήγησε στην ανάκτηση φλεβοκομβικού ρυθμού και ικανοποιητικής αρτηριακής πίεσης. Τρεις (3) από αυτούς πήραν εξιτήριο από το Νοσοκομείο. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η βαζοπρεσσίνη κάνει τον ασθενή πιο ευαίσθητο στη χορήγηση κατεχολαμινών.

Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η σύγκριση χορήγησης του συνδυασμού βαζοπρεσσίνης και επινεφρίνης, έναντι της αμιγούς χορήγησης βαζοπρεσσίνης, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα αυτών στην μυοκαρδιακή αιματική ροή της αριστερής κοιλίας, όπου ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων αποδείχθηκε αποτελεσματικότερος, αλλά μείωσε σημαντικά βέβαια την εγκεφαλική διήθηση.¹²⁹

Σε πειραματικά μοντέλα ζώων με καταπληξία, στα οποία συγκρίθηκε η βαζοπρεσσίνη με την αδρεναλίνη, η πρώτη προκάλεσε εκτροπή του αίματος από μη ζωτικά όργανα σε ζωτικά (κυρίως σε εγκέφαλο) σε ειδικές καταστάσεις^{130,131,132} όπως η επισκληρίδιος αναισθησία, η υποθερμία, το υποογκαιμικό shock.

Τέλος πρέπει να αναφέρουμε πως σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες¹³³ μια δόση 40U βαζοπρεσσίνης, πρέπει να αντικαταστήσει την πρώτη ή την δεύτερη δόση επινεφρίνης σε όλες τις ξαφνικές άσφυγμες καρδιακές ανακοπές, συμπεριλαμβανόμενες την άσυστολία και την άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα.



1.3 ΣΚΟΠΟΣ

Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναλύσαμε φαίνεται ότι η βαζοπρεσσίνη αποτελεί έναν δυναμικό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα σε καταστάσεις αγγειοδιασταλτικής καταπληξίας.

Ερωτήματα που προκύπτουν είναι τα ακόλουθα:

1. Ποιά είναι η συχνότητα του αγγειοδιασταλτικού shock μετά από εξωσωματική κυκλοφορία. Οι έρευνες που αναφέρονται σ' αυτό είναι εξαιρετικά λίγες.
2. Ποιά είναι η αποτελεσματικότητα προφυλακτικής χορήγησης χαμηλών δόσεων βαζοπρεσσίνης στην αντιμετώπιση του αγγειοδιασταλτικού shock.
3. Ποιά είναι η δράση χαμηλών δόσεων βαζοπρεσσίνης στις πνευμονικές πιέσεις, τον καρδιακό δείκτη, τις αγγειακές αντιστάσεις.
4. Η προφυλακτική χορήγηση χαμηλών δόσεων βαζοπρεσσίνης έχει επίδραση στην λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας;

Μια απάντηση των παραπάνω ερωτημάτων μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση του αγγειοδιασταλτικού shock.

Σκοπός της έρευνας είναι να μελετήσουμε :

1. τη συχνότητα εμφάνισης του αγγειοδιασταλτικού shock σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης [$<40\%$] που λαμβάνουν α-MEA, τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν το χειρουργείο, μέχρι και την ημέρα του χειρουργείου
2. την επίδραση της αντιδιουρητικής ορμόνης στην επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock, σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και υπό αγωγή με α-MEA.
3. εάν οι χαμηλές δόσεις της βαζοπρεσσίνης έχουν μόνο αγγειοσυσπαστική δράση.



4. την επίδραση χαμηλών δόσεων βαζοπρεσσίνης στην αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών πριν και μετά την εξωσωματική κυκλοφορία: στον καρδιακό δείκτη, στις περιφερικές αντιστάσεις, στις πνευμονικές αντιστάσεις κτλ.
5. αν υπάρχει διαφορά στην αιμορραγική διάθεση των ασθενών που έλαβαν βαζοπρεσσίνη.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.0 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η έρευνα έγινε μετά από την έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου μας. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην έρευνα πληροφορήθηκαν για την έρευνα και έδωσαν την συγκατάθεσή τους.

Στην έρευνα έλαβαν μέρος 50 ασθενείς ηλικίας 30 – 80 ετών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αντικατάσταση βαλβίδας με εξωσωματική κυκλοφορία

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε 2 Ομάδες. Στην Ομάδα I και στην Ομάδα II.

- Στην ομάδα I χορηγήθηκε αντιδιουρητική ορμόνη σε δοσολογία 1,8 IU/h, 20 λεπτά πριν την έναρξη της εξωσωματικής. Η χορήγηση της αντιδιουρητικής ορμόνης διακόπηκε στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Καρδιοχειρουργικών ασθενών περίπου περί την 2^η μετεγχειρητική ώρα Σε περίπτωση που ο ασθενής ήταν αιμοδυναμικά ασταθής συνέχιζε η χορήγηση της αντιδιουρητικής ορμόνης μέχρι την σταθεροποίηση του ασθενούς ή την ελαχιστοποίηση των δόσεων των αγγειοσυσπαστικών – ινοτρόπων.
- Στην ομάδα II χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός σε δοσολογία 22 ml/h.

Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη

- Ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή με α – ΜΕΑ τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την χειρουργική επέμβαση
- Ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <40%

Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη

- Ασθενείς με υποογκαιμικό shock
- Ασθενείς με καρδιογενές shock
- Ασθενείς με CI <1,8 l/m² 15 min μετά την εξωσωματική



Χορήγηση αναισθησίας:

- Σε όλους τους ασθενείς έγινε την προηγούμενη ημέρα του χειρουργείου κατά τη διάρκεια της προαναισθητικής επίσκεψης η αξιολόγηση κινδύνου των ασθενών σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NYHA.

Μετά την αξιολόγηση των ευρημάτων οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το είδος της αναισθησιολογικής τεχνικής που θα χρησιμοποιούνταν και την έρευνα που θα ακολουθούσε.

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ως προαναισθητική αγωγή το βράδυ πριν την επέμβαση 1,5 – 3 mg λοραζεπάμης από το στόμα ανάλογα με την ηλικία και την γενική κατάστασή τους

Κατά την άφιξη του ασθενούς στο χειρουργείο συνδέθηκε ο ασθενής με ηλεκτροκαρδιογραφικό monitor (πολλαπλές απαγωγές). Τοποθετήθηκε ένας περιφερικός φλεβοκαθετήρας διαμέτρου 18 G της εταιρείας Braun, χορηγήθηκε καταστολή με 1 – 3 mg μιδαζολάμης και έγινε προοξυγόνωση του ασθενούς με 100% οξυγόνο με την βοήθεια προσωπίδας. Ακολούθησε η τοποθέτηση καθετήρα μεγέθους 22 G στην κερκιδική αρτηρία για την συνεχή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης επεμβατικά.

Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε σε όλους τους ασθενείς με συνεχή χορήγηση ρεμιφεντανύλης σε δοσολογία 0,5 $\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{min}$. Όταν οι ασθενείς άρχισαν να αισθάνονται ζάλη χορηγήθηκε ενδοφλέβια ετομιδάτη σε δοσολογία mg/Kg τιτλοποιημένα.

Για τη διασωλήνωση χορηγήθηκε ροκουρόνιο σε δοσολογία 0,9 mg/Kg ενδοφλεβίως. Μετά τη διασωλήνωση οι ασθενείς ετέθησαν σε μηχανικό αερισμό με οξυγόνο ($\text{FIO}_2 = 0,4$) σε ημίκλειστο σύστημα (Julian, Draegerwerk, Luebeck). Οι συνθήκες αερισμού των ασθενών ήταν: Εισπνευστικός όγκος (tidal volume) = 10 ml/Kg ιδανικού βάρους σώματος, συχνότης αναπνοών = 10 – 12 /min, σχέση εισπνοής : εκπνοής = 1:2 και μέση μέγιστη πίεση αεραγωγών / plateau = 20/ 16 mBar.

Για τη διατήρηση της αναισθησίας, μετά τη διασωλήνωση χορηγήθηκαν: ρεμιφεντανύλη σε δοσολογία 0,25 $\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{min}$ - 0,5 $\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{min}$, μιδαζολάμη 0,5 - 1 $\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{min}$ και ροκοκουρόνιο σε συνεχή έγχυση και δοσολογία 5 ml / h.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε διπλός καθητηριασμός από την έσω δεξιά σφαγίτιδα και τοποθετήθηκαν ένας τρίαυλος κεντρικός καθητήρας όπως επίσης ένας καθητήρας Swan – Ganz της εταιρείας Abboth για συνεχή μέτρηση της πίεσης στην πνευμονική



αρτηρία και την συνεχή μέτρηση της καρδιακής παροχής και του κορεσμού στο μικτό φλεβικό αίμα. Ακολούθησε η τοποθέτηση ουροκαθετήρα για τη μέτρηση της ωριαίας διούρησης.

Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε διοισοφάγειο υπέρηχο για την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και παρακολούθηση του ασθενούς διεγχειρητικά και υπολογίσθηκε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Καταγράφηκαν:

- Βιομετρικά στοιχεία των ασθενών: ηλικία, βάρος και ύψος
- Προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή
- Εργαστηριακές και παρακλινικές εξετάσεις όπως επίσης και αποτελέσματα απεικονιστικών μεθόδων.
- Μετά την εισαγωγή στην Αναισθησία μετρήθηκε με τη βοήθεια της διοισοφάγειου υπερηχογραφίας το κλάσμα εξώθησης. Η μέτρηση επαναλήφθηκε 20 λεπτά πριν την εξωσωματική κυκλοφορία, 20 λεπτά και μία ώρα μετά τη λήξη αυτής, καθώς και δύο ώρες μετά την μεταφορά του ασθενούς στην ΜΕΘ.
- Αιμοδυναμική: MAP, HR, CO, PAP, CVP, αέρια αίματος (αρτηριακά και φλεβικό μικτό αίμα) και υπολογίσθηκαν οι SVR, PVR.
- Εικοσιτετράωρη διούρηση των ασθενών.
- Χορήγηση ινοτρόπων και η μέγιστη διάρκεια χορήγησης της νορεπινεφρίνης.
- Η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock. Ως αγγειοδιασταλτικό Shock ορίζουμε την αιμοδυναμική κατάσταση κατά την οποία η συστολική αρτηριακή πίεση είναι $< 80 \text{ mmHg}$ και η καρδιακή παροχή $> 5 \text{ l/min}$.
- Αιμορραγία πρώτου μετεγχειρητικού 24/ώρου των ασθενών.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS (independent samples T-test). Το $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

Η ανάλυση ισχύος της στατιστικής μελέτης μας (Goodness of fit-test), πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Colmogorov-Smirnov και ήταν θετική όσον αφορά στην εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης μας.



3.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Σωματομετρικά στοιχεία

Ο πίνακας που ακολουθεί (Πίνακας 1) παρουσιάζει τα βιομετρικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, βάρος, ύψος). Μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά στα βιομετρικά στοιχεία των ασθενών, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική στατιστική διαφορά ($p > 0,05$).

Πίνακας 1: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της ηλικίας (σε έτη), του βάρους (Kg) και του ύψους σε (cm) των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo).

	Ομάδα I	Ομάδα II
Ηλικία (έτη)		
No ασθενών	25	25
ΜΟ	68	62
ΤΑ	16,65	15,57
ΤΣ	2,23	1,89
CΙ(-95%)-(+95%)	57,85 – 66,19	52,11-60,72
Βάρος(kg)		
No ασθενών	25	25
ΜΟ	75,23	71,87
ΤΑ	12,96	10,71
ΤΣ	1,50	1,24
CΙ(-95%)-(+95%)	70,25-76,21	68,89-74,24
Ύψος(cm)		
No ασθενών	25	25
ΜΟ	166,34	167,99
ΤΑ	7,53	8,42
ΤΣ	0,96	0,99
CΙ(-95%)-(+95%)	164,31-167,74	166,06-169,91



3.2 Μέτρηση και καταγραφή του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας [EF].

Σύγκριση των τιμών αυτού τις χρονικές στιγμές T1, T2, T3, T4, T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 2,3,4,5,6) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για το κλάσμα εξώθησης (ΕF) της αριστερής κοιλίας για την ομάδα Ι (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα ΙΙ (ασθενείς που έλαβαν placebo).

Πίνακας 2: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του κλάσματος εξώθησης (ΕF), των ασθενών της ομάδας Ι [αντιδιουρητική] και της ομάδας ΙΙ (placebo), τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	p
ΕF			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	33	32,94	
ΤΑ	4,76	5,78	0,97
ΤΣ	0,96	1,15	
CΙ(-95%)-(+95%)	31,02-34,98	30,55-35,33	

Πίνακας 3: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του κλάσματος εξώθησης (ΕF), των ασθενών της ομάδας Ι (αντιδιουρητική) και της ομάδας ΙΙ (placebo), τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	p
ΕF			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	34,96	34,40	
ΤΑ	4,16	10,29	0,68
ΤΣ	0,83	1,09	
CΙ(-95%)-(+95%)	33,24-36,68	32,15-36,65	



Πίνακας 4: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του κλάσματος εξώθησης (ΕF), των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T3.

	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
ΕF			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	33,56	35,52	
ΤΑ	4,29	5,79	0,47
ΤΣ	0,86	1,16	
CΙ(-95%)-(+95%)	34,79-38,33	33,13-37,91	

Πίνακας 5: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του κλάσματος εξώθησης (ΕF), των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo) ,τη χρονική στιγμή T4.

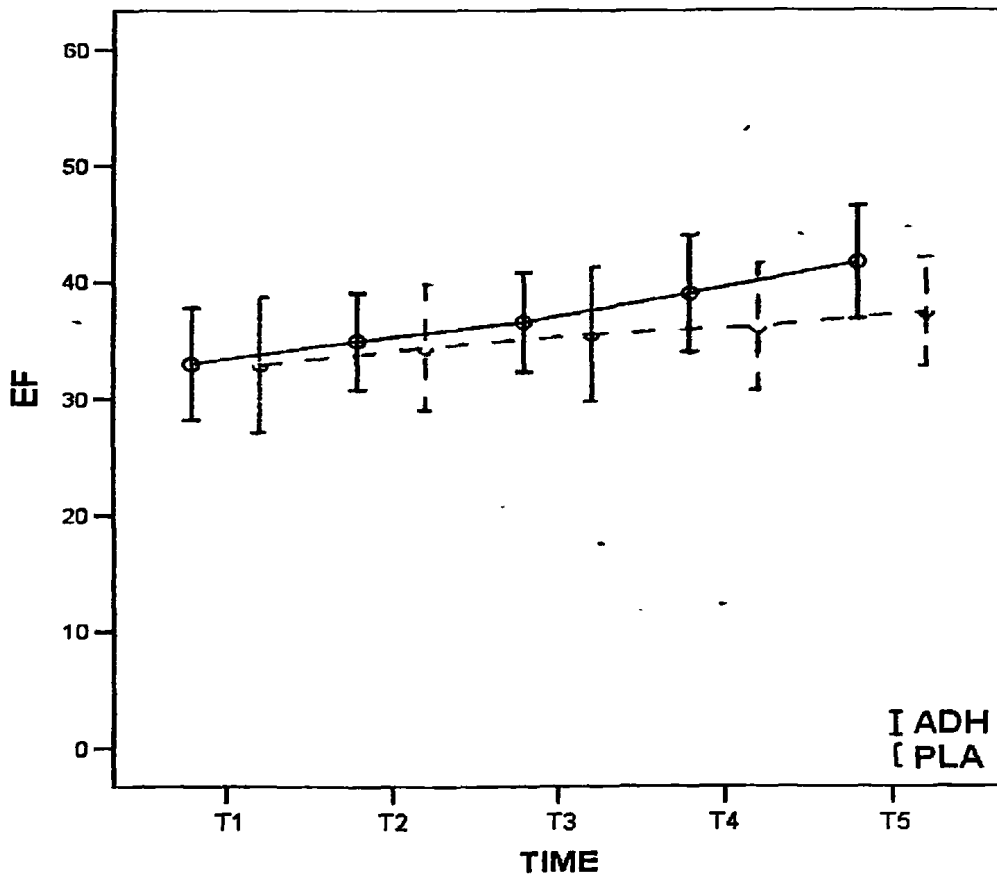
	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
ΕF			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	39	36,16	0,06
ΤΑ	5,02	5,05	
ΤΣ	1,0	1,10	
CΙ(-95%)-(+95%)	36,93-41,07	33,89-38,43	

Πίνακας 6: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του κλάσματος εξώθησης (ΕF), της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo) τη χρονική στιγμή T5.

	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
ΕF			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	41,68	37,44	0,003
ΤΑ	4,86	4,71	
ΤΣ	0,97	0,94	
CΙ(-95%)-(+95%)	47,36-51,06	35,50 -39,38	



Το διάγραμμα 1 δείχνει την πορεία των τιμών του EF της αριστερής κοιλίας κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, καταγράφηκε κατά τη χρονική στιγμή T4 ($p=0,06$) καθώς και τη χρονική στιγμή T5 ($p=0,003$). Τις δεδομένες χρονικές στιγμές η τιμή του E.F. της αριστερής κοιλίας στην ομάδα I ήταν σημαντικώς μεγαλύτερη απ'αυτή της ομάδας II.

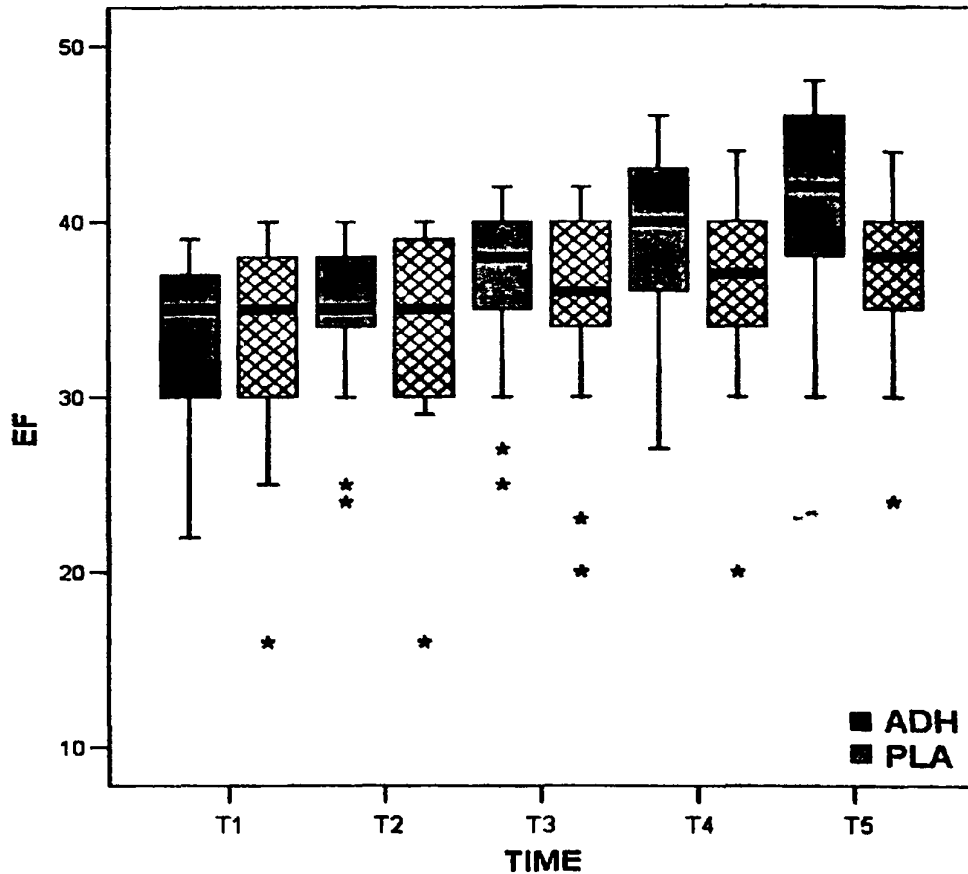


Διάγραμμα 1 : Πορεία των τιμών του EF (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση) κατά τις χρονικές στιγμές T1 - T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

EF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, ομάδα I= ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II= ομάδα ελέγχου.
 T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.
 Ε.Σ.Κ.=εξωσωματική κυκλοφορία.



Η εικόνα 1 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών του κλάσματος εξώθησης της αρ. κοιλίας με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα διασποράς) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 1 : Πορεία των τιμών του Ε.Φ. (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα= 50% των τιμών, γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος=διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

Ε.Φ.=κλάσμα εξώθησης αρ. κοιλίας, ομάδα I= ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II =ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.
Ε.Σ.Κ.=εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.



3.3 Μέτρηση και καταγραφή της μέσης αρτηριακής πίεσης [MAP]. Σύγκριση των τιμών αυτής τις χρονικές T1,T2,T3,T4,T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 7,8,9,10,11) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τη μέση αρτηριακή πίεση (MAP), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).

Πίνακας 7 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP), των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
MAP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	73,68	74,56	0,76
ΤΑ	11,68	8,55	
ΤΣ	2,16	1,71	
CΙ(-95%)-(+95%)	68,86- 78,50	71,03-78,09	

Πίνακας 8 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP), των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo) ,τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
MAP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	70,84	71,40	0,86
ΤΑ	10,70	10,98	
ΤΣ	2,14	2,19	
CΙ(-95%)-(+95%)	66,42-75,25	66,86- 75,93	



Πίνακας 9 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΡ), των ασθενών της ομάδας I (αντιδουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T3.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
ΜΑΡ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	77,96	75,12	0,23
ΤΑ	8,52	7,91	
ΤΣ	1,70	1,58	
CI(-95%)-(+95%)	74,44-81,47	71,85-78,38	

Πίνακας 10 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΡ), των ασθενών της ομάδας I (αντιδουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T4.

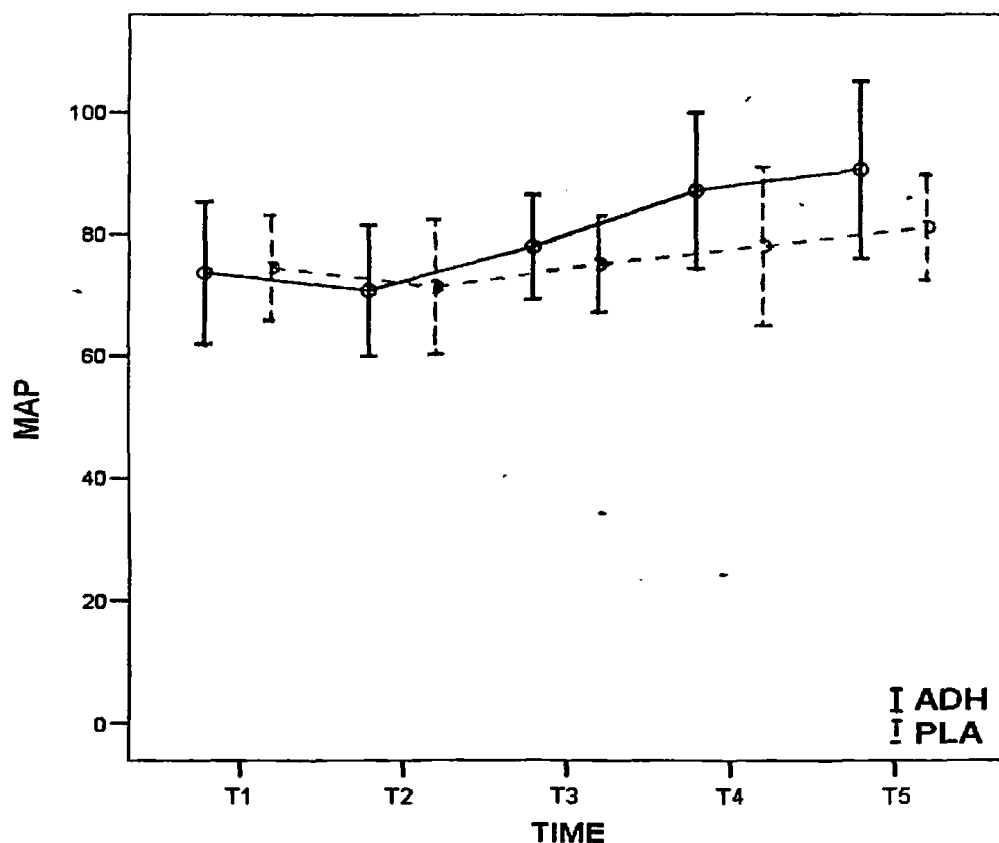
	Ομάδα I	Ομάδα II	p
ΜΑΡ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	87,16	78,00	0,015
ΤΑ	12,73	12,95	
ΤΣ	2,54	2,59	
CI(-95%)-(+95%)	81,90-92,41	72,65 - 83,34	

Πίνακας 11 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) της διάρκειας δράσης της μέσης αρτηριακής πίεσης(ΜΑΡ), των ασθενών της ομάδας I (αντιδουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T5.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
ΜΑΡ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	90,56	81,20	0,01
ΤΑ	12,46	8,58	
ΤΣ	2,89	1,71	
CI(-95%)-(+95%)	84,59-96,53	77,65-84,74	



Το διάγραμμα 2 παρουσιάζει την πορεία των τιμών της αρτηριακής πίεσης (μέσος όρος) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo). Σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων παρατηρήθηκαν στις τιμές της μέσης αρτηριακής πίεσης, τις χρονικές στιγμές T4 και T5. Συγκεκριμένα τη χρονική στιγμή T4 και T5 η Μ.Α.Π., στην ομάδα I ήταν σημαντικά υψηλότερη απ' αυτή της ομάδας II τις ίδιες χρονικές στιγμές ($p=0,015$ και $p=0,01$) αντίστοιχα.

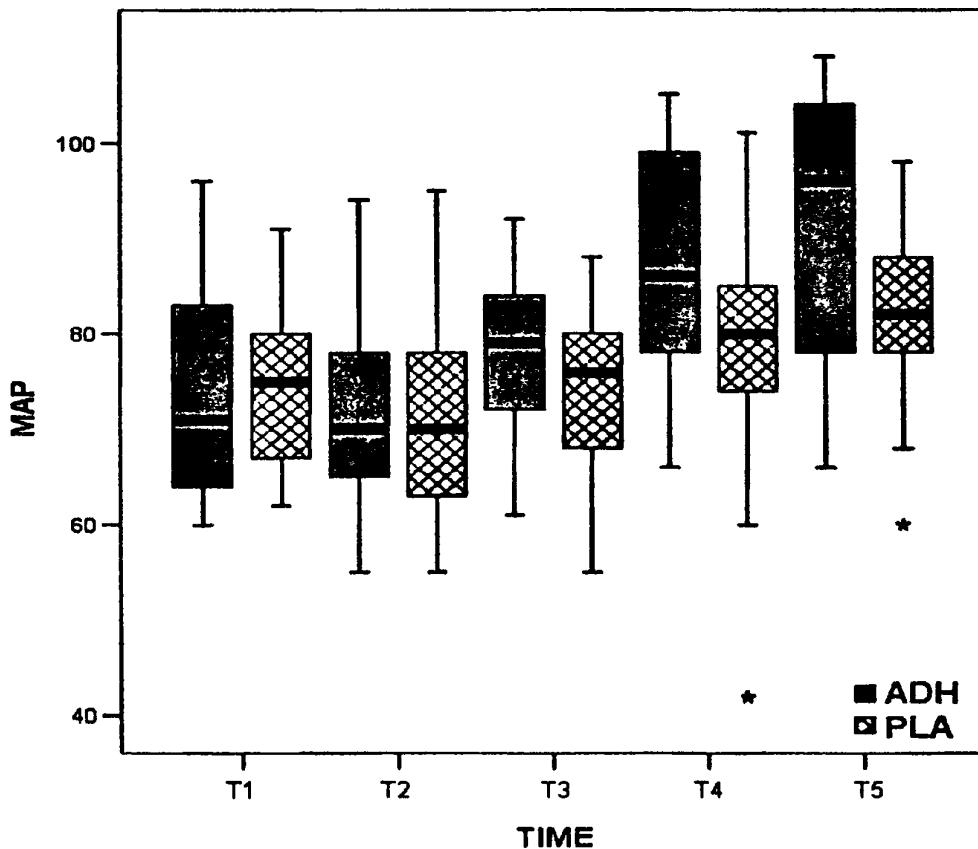


Διάγραμμα 2 : Πορεία των τιμών της MAP (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση) κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

MAP = μέση αρτηριακή πίεση, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου
 T1 = 20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 = 20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3 = 40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T4 = 60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T5 = 2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.
 Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία.



Η εικόνα 2 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών της μέσης αρτηριακής πίεσης με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα εμπιστοσύνης), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 1 : Πορεία των τιμών της μέσης αρτηριακής πίεσης (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα= 50% των τιμών, γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος=διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II .

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

MAP =μέση αρτηριακή πίεση, ομάδα I= ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II= ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ,

T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.

Ε.Σ.Κ.=εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.



3.4 Μέτρηση και καταγραφή της καρδιακής συχνότητας [HR]. Σύγκριση των τιμών αυτής τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 12,13,14,15,16) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για την καρδιακή συχνότητα(HR), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδαII (ασθενείς που έλαβαν placebo).

Πίνακας 12 : τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό Μέσος όρος (ΜΟ), σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής συχνότητας (HR), των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
HR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	68,44	64,92	0,43
ΤΑ	14,85	11,01	
ΤΣ	2,97	2,20	
CΙ(-95%)-(+95%)	66,23-70,34	62,57-66,43	

Πίνακας 13 : τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό Μέσος όρος (ΜΟ), σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής συχνότητας (HR) των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
HR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	80,92	83,24	0,65
ΤΑ	12,31	15,11	
ΤΣ	2,46	3,02	
CΙ(-95%)-(+95%)	75,83-86,00	77,0-89,47	



Πίνακας 14 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής συχνότητας (HR), των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T3.

	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
HR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	85,12	82,76	0,55
ΤΑ	13,64	14,31	
ΤΣ	2,72	2,86	
CΙ(-95%)-(+95%)	79,48-90,75	76,84-88,67	

Πίνακας 15 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής συχνότητας (HR), των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T4.

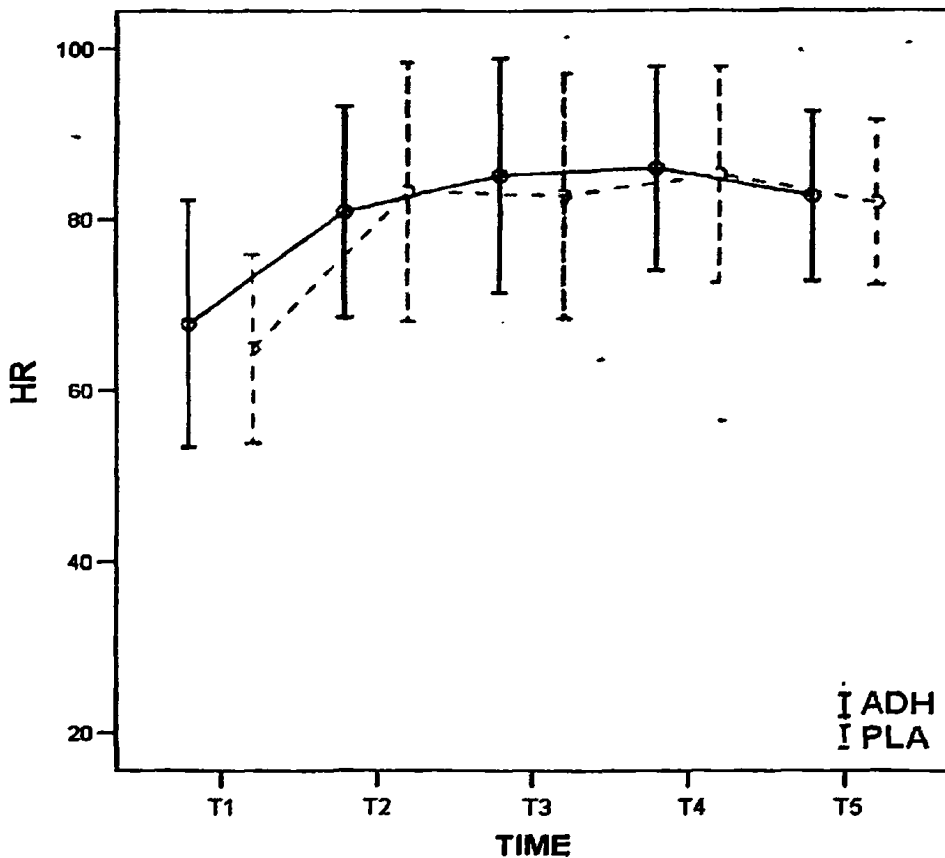
	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
HR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	85,96	85,20	0,83
ΤΑ	11,93	12,64	
ΤΣ	2,38	2,52	
CΙ	81,03-90,88	79,98-90,41	

Πίνακας 16 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής συχνότητας (HR), των ασθενών της ομάδας I (αντιδιουρητική) και της ομάδας II (placebo), τη χρονική στιγμή T5.

	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
HR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	82,72	82,00	
ΤΑ	9,89	9,64	0,80
ΤΣ	1,97	1,92	
CΙ	78,63-86,80	78,01-85,98	



Το διάγραμμα 3 παρουσιάζει την πορεία των τιμών της καρδιακής συχνότητας (μέσος όρος) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo). Στη σύγκριση της καρδιακής συχνότητας της ομάδας της αντιδιουρητικής και της ομάδας του placebo στις δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες σε καμιά από τις 5 χρονικές στιγμές όπου καταγράφηκαν οι τιμές αυτής.

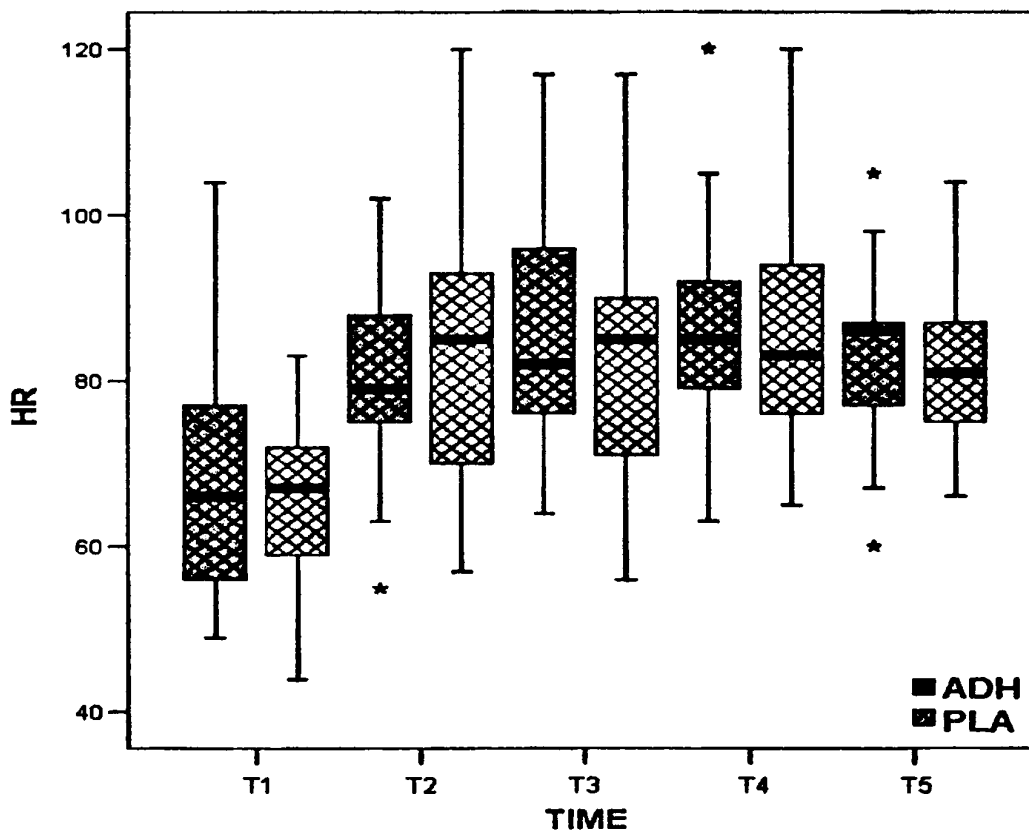


Διάγραμμα 3 : Πορεία των τιμών της HR (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση) κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

HR=καρδιακή συχνότητα, ομάδα I= ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II= ομάδα ελέγχου
 T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.
 Ε.Σ.Κ.= εξωσωματική κυκλοφορία.



Η εικόνα 3 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών της καρδιακής παροχής με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα διασποράς), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 3 : Πορεία των τιμών της καρδιακής συχνότητας (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα= 50% των τιμών, γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος=διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

HR=καρδιακή συχνότητα, ομάδα I= ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II= ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. Ε.Σ.Κ.=εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.



3.5 Μέτρηση και καταγραφή της καρδιακής παροχής [CO]. Σύγκριση των τιμών αυτής τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 17,18,19,20,21) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για την καρδιακή παροχή (CO) για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

Πίνακας 17 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής παροχής (CO), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα I) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα II), τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
CO			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	4,45	4,10	0,41
ΤΑ	1,44	1,50	
ΤΣ	0,28	0,30	
CΙ(-95%)-(+95%)	3,85-5,04	3,48-4,72	

Πίνακας 18 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής παροχής (CO), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα I) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα II), τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
CO			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	5,90	5,29	
ΤΑ	1,85	1,98	0,27
ΤΣ	0,37	0,39	
CΙ(-95%)-(+95%)	5,13-6,66	4,47-6,11	



Πίνακας 19 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής παροχής (CΟ), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ3.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
CΟ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	6,37	5,90	
ΤΑ	1,64	1,68	0,32
ΤΣ	0,32	0,33	
CΙ(-95%)-(+95%)	5,69-7,04	5,20-6,59	

Πίνακας 20 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής παροχής (CΟ), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική, (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ4.

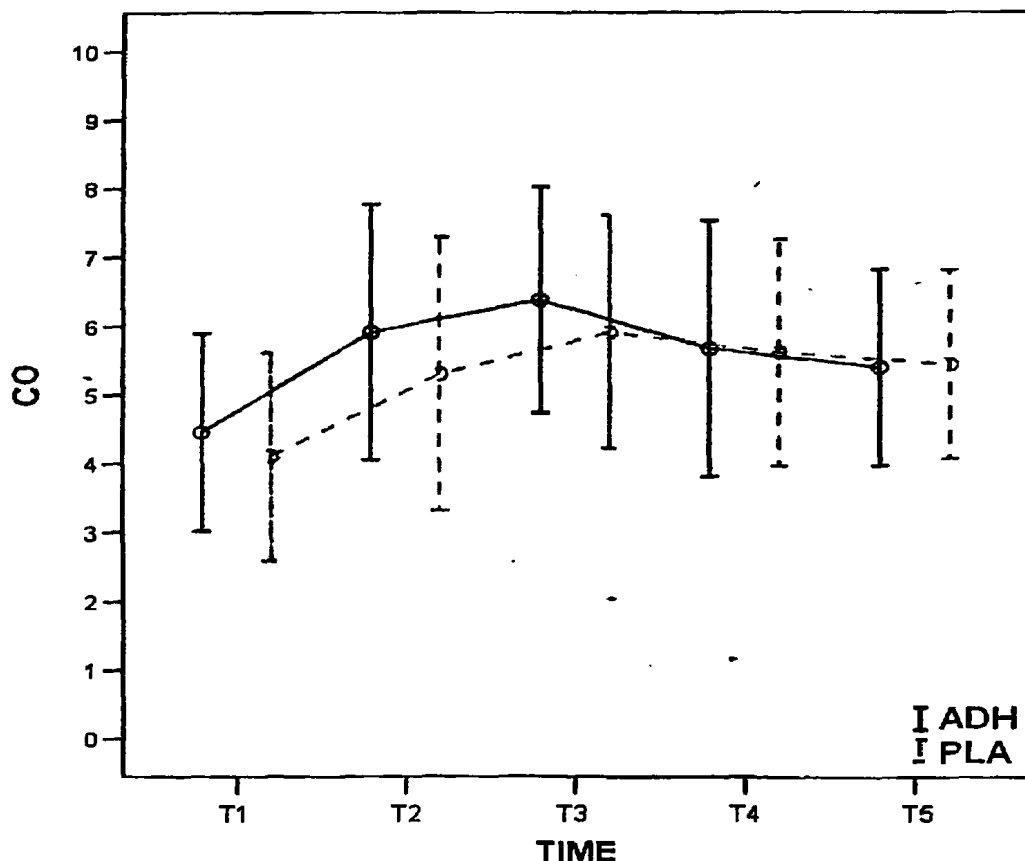
	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
CΟ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	5,66	5,60	
ΤΑ	1,85	1,63	0,91
ΤΣ	0,37	0,32	
CΙ(-95%)-(+95%)	4,89- 6,43	4,93-6,28	

Πίνακας 21 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της καρδιακής παροχής (CΟ), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική, (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ5.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
CΟ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	5,39	5,44	0,90
ΤΑ	1,41	1,37	
ΤΣ	0,28	0,27	
CΙ(-95%)-(+95%)	4,80-5,97	4,87-6,00	



Το διάγραμμα 4 παρουσιάζει την πορεία των τιμών της καρδιακής παροχής (μέσος όρος) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo). Στις δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην καρδιακή παροχή στους ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική και στους ασθενείς που έλαβαν placebo σε καμιά από τις πέντε χρονικές όπου έγιναν οι καταγραφές των τιμών της καρδιακής παροχής.



Διάγραμμα 4 : Πορεία της καρδιακής παροχής (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση) κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

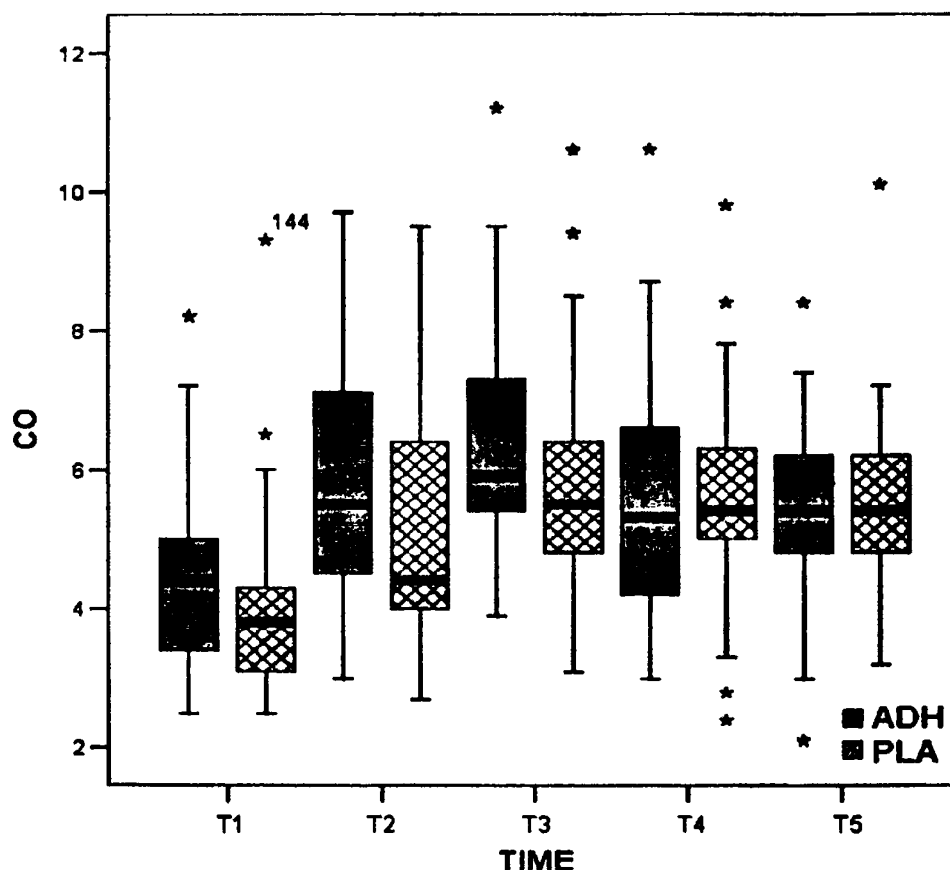
CO=καρδιακή παροχή, ομάδα I= ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II= ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.

Ε.Σ.Κ.= εξωσωματική κυκλοφορία.



Η εικόνα 4 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών της καρδιακής παροχής με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα εμπιστοσύνης), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 4 : Πορεία των τιμών της καρδιακής παροχής (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα= 50% των τιμών, γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος = διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

CO=καρδιακή παροχή, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. Ε.Σ.Κ.=εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.



3.6 Μέτρηση και καταγραφή του καρδιακού δείκτη [CI]. Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 22,23,24,25,26) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CI) για τον καρδιακό δείκτη (CI) για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

Πίνακας 22 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) του καρδιακού δείκτη (CI), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα I) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα II), τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
CI			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	6,37	5,90	
ΤΑ	1,64	1,68	0,75
ΤΣ	0,32	0,33	
CI(-95%)-(+95%)	5,69-7,04	5,20-6,59	

Πίνακας 23 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) του καρδιακού δείκτη (CI), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα I) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα II), τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
CI			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	5,90	5,29	
ΤΑ	1,85	1,98	0,71
ΤΣ	0,37	0,39	
CI(-95%)-(+95%)	5,13-6,66	4,47-6,11	



Πίνακας 24 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) του καρδιακού δείκτη (CI), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα I) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα II), τη χρονική στιγμή T3.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
CI			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	5,90	5,29	
ΤΑ	1,85	1,98	0,83
ΤΣ	0,37	0,39	
CI(-95%)-(+95%)	5,13-6,66	4,47-6,11	

Πίνακας 25 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) του καρδιακού δείκτη (CI), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα I) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα II), τη χρονική στιγμή T4.

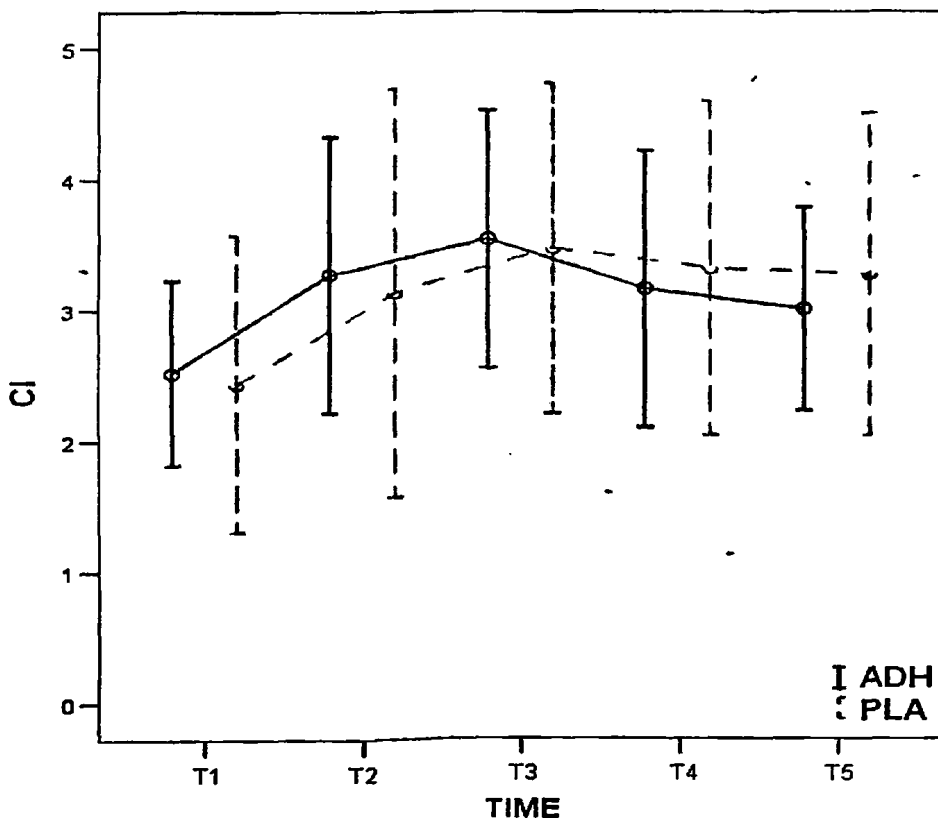
	Ομάδα I	Ομάδα II	p
CI			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	5,90	5,29	
ΤΑ	1,85	1,98	0,63
ΤΣ	0,37	0,39	
CI(-95%)-(+95%)	5,13-6,66	4,47-6,11	

Πίνακας 26 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) του καρδιακού δείκτη (CI), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα I) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα II) τη χρονική στιγμή T5.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
CI			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	5,90	5,29	
ΤΑ	1,85	1,98	0,36
ΤΣ	0,37	0,39	
CI(-95%)-(+95%)	5,13-6,66	4,47-6,11	



Το διάγραμμα 5 παρουσιάζει την πορεία των τιμών του καρδιακού δείκτη (μέσος όρος) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo). Στις δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον καρδιακό δείκτη (CI) στους ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική και στους ασθενείς που έλαβαν placebo σε καμιά από τις πέντε χρονικές όπου έγιναν οι καταγραφές των τιμών του καρδιακού δείκτη.



Διάγραμμα 5 : Πορεία των τιμών του CI (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση), κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

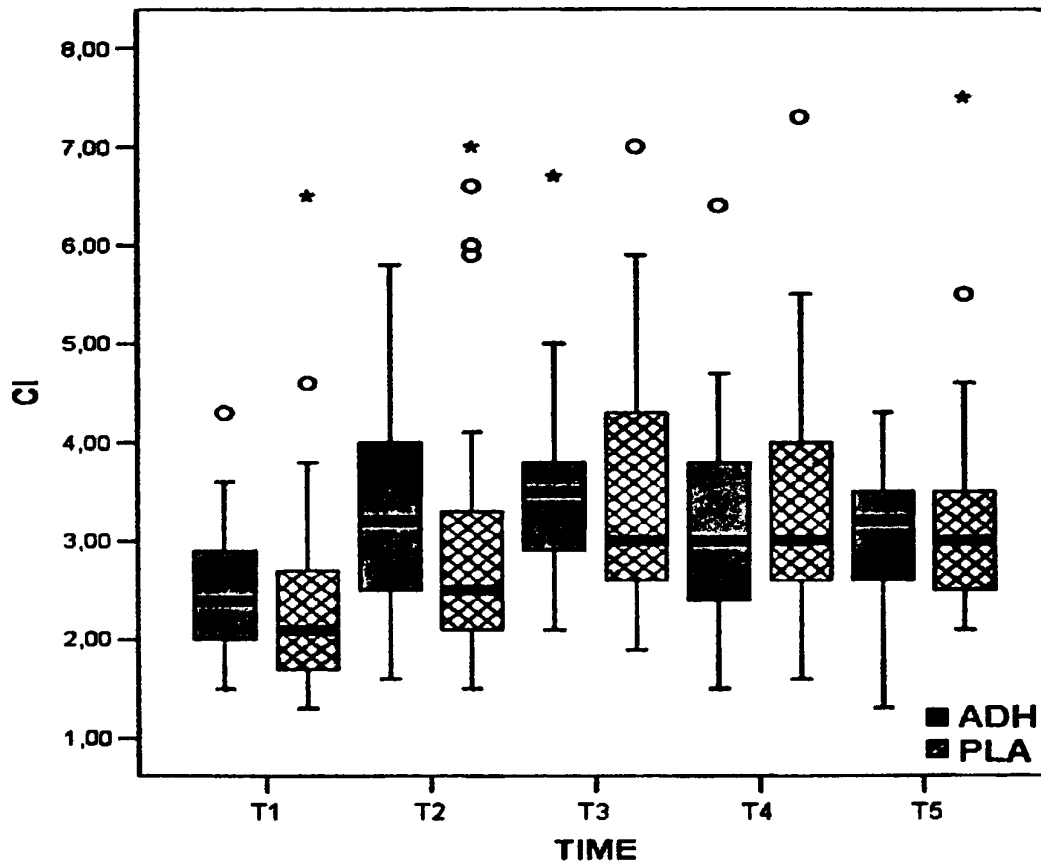
CI=καρδιακός δείκτης, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.

Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία.



Η εικόνα 5 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών του καρδιακού δείκτη με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα διασποράς), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 5 : Πορεία των τιμών του CI (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα = 50% των τιμών γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος=διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II .

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

CI=καρδιακός δείκτης, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.

3.7 Μέτρηση και καταγραφή της μέσης πνευμονικής πίεσης (MPAP). Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 27,28,29,30,31) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για την μέση πνευμονική πίεση (MPAP) ,για την ομάδα Ι (αντιδιουρητική) και για την ομάδα ΙΙ (placebo).

Πίνακας 27 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της μέσης πνευμονικής πίεσης (MPAP), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική, (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo, (ομάδα ΙΙ) τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
MPAP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	17,00	16,96	
ΤΑ	6,27	3,40	0,98
ΤΣ	1,25	0,68	
CΙ(-95%)-(+95%)	14,40-19,59	15,55-18,36	

Πίνακας 28 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της μέσης πνευμονικής πίεσης (MPAP) ,των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo(ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
MPAP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	20,52	19,24	0,42
ΤΑ	6,07	5,14	
ΤΣ	1,21	1,02	
CΙ(-95%)-(+95%)	18,01 -23,02	17,11-21,36	



Πίνακας 29 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της μέσης πνευμονικής πίεσης (ΜΡΑΡ), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ3.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
ΜΡΑΡ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	22,72	21,32	0,24
ΤΑ	4,28	3,98	
ΤΣ	0,88	0,79	
CΙ(-95%)-(+95%)	20,95-24,48	19,67-22,96	

Πίνακας 30 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της μέσης πνευμονικής πίεσης (ΜΡΑΡ), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ4.

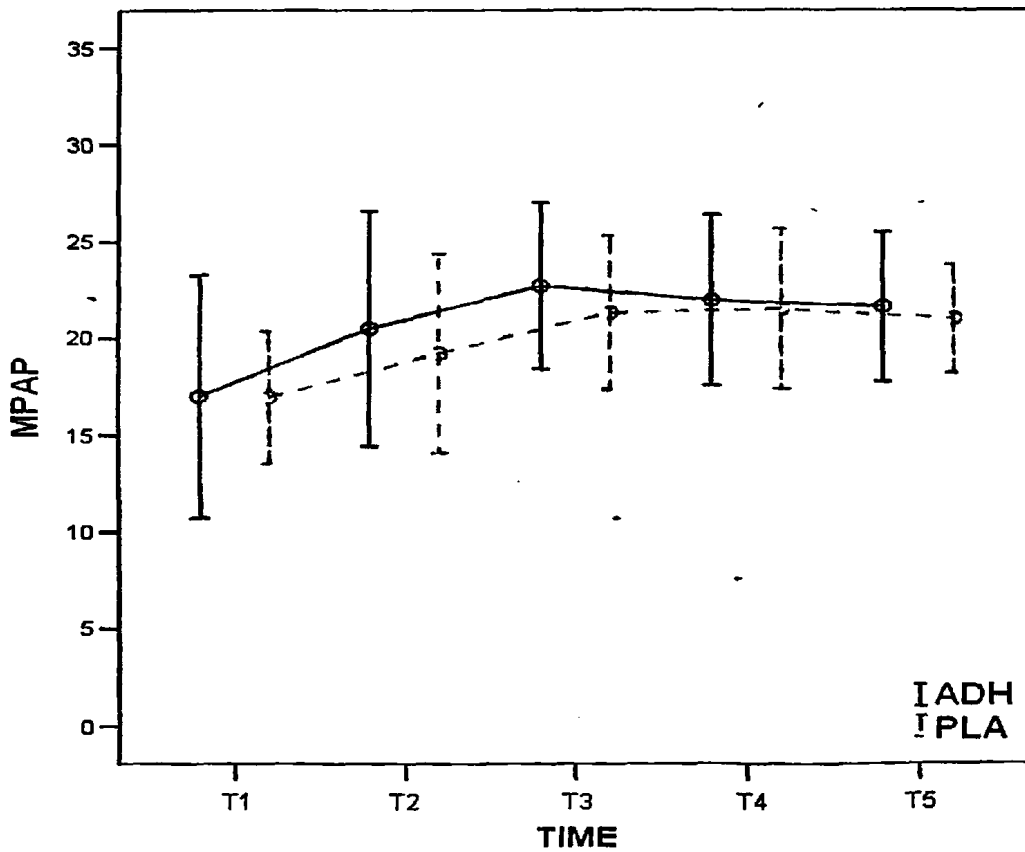
	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
ΜΡΑΡ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	21,96	21,52	0,72
ΤΑ	4,41	4,11	
ΤΣ	0,88	0,82	
CΙ(-95%)-(+95%)	20,13 -23,78	19,82-23,21	

Πίνακας 31 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της μέσης πνευμονικής πίεσης (ΜΡΑΡ), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ5.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
ΜΡΑΡ			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	21,64	21,00	0,51
ΤΑ	3,87	2,79	
ΤΣ	0,77	0,55	
CΙ(-95%)-(+95%)	20,04-23,23	19,84-22,15	



Το διάγραμμα 6 παρουσιάζει την πορεία των τιμών της μέσης πνευμονικής πίεσης (μέσος όρος) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo). Στις δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση πνευμονική πίεση (MPAP) στους ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική και στους ασθενείς που έλαβαν placebo, σε καμία από τις πέντε χρονικές όππου έγιναν οι καταγραφές των τιμών της μέσης πνευμονικής πίεσης.



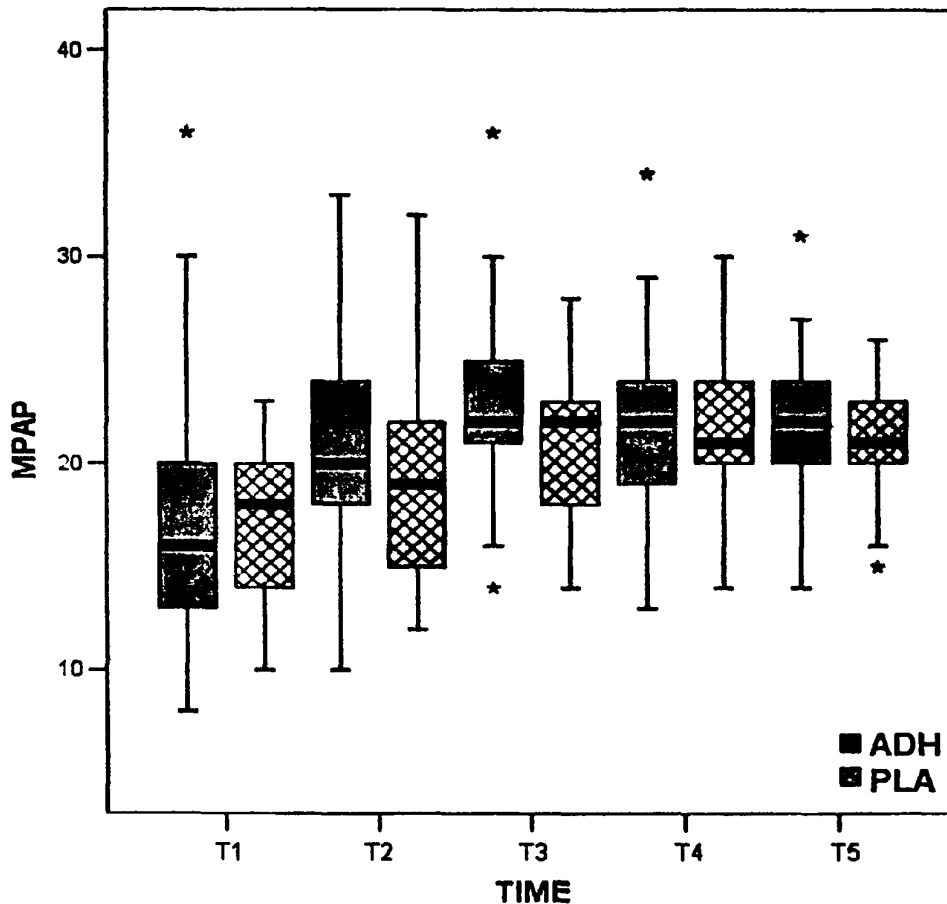
Διάγραμμα 6 : Πορεία των τιμών της MPAP (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση) κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5 για την ομάδα I και την ομάδα ελέγχου II.

MPAP= μέση πνευμονική πίεση, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.
Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία



Η εικόνα 6 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών της μέσης πνευμονικής πίεσης με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα διασποράς), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 6 : Πορεία των τιμών της MPAP (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα= 50% των τιμών, γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος = διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

MPAP=μέση πνευμονική πίεση, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. Ε.Σ.Κ.= εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.



3.8 Μέτρηση και καταγραφή της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP). Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 32,33,34,35,36) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για την κεντρική φλεβική πίεση (CVP) για την ομάδα Ι (αντιδιουρητική) και για την ομάδα ΙΙ (placebo).

Πίνακας 32 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP) , των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
CVP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	6,52	6,52	1
ΤΑ	2,56	2,56	
ΤΣ	0,52	0,51	
CΙ(-95%)-(+95%)	5,47 –7,57	5,46–7,57	

Πίνακας 33 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP) , των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ) τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
CVP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	7,60	6,80	0,41
ΤΑ	3,73	3,05	
ΤΣ	0,74	0,61	
CΙ(-95%)-(+95%)	6,06–9,13	5,53-8,06	



Πίνακας 34 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP), των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ3.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
CVP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	8,64	7,76	0,28
ΤΑ	2,84	2,80	
ΤΣ	0,56	0,56	
CΙ(-95%)-(+95%)	7,46-9,81	6,60-8,91	

Πίνακας 35 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP) , των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ4.

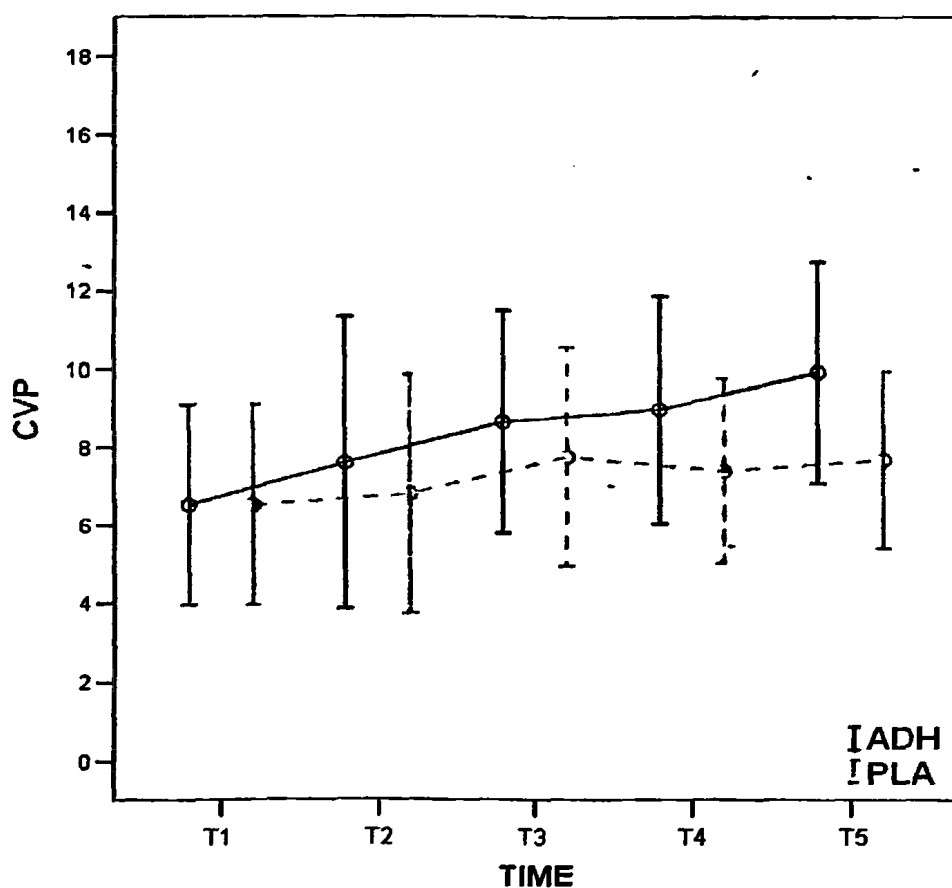
	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
CVP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	8,96	7,40	0,04
ΤΑ	2,90	2,36	
ΤΣ	0,58	0,47	
CΙ(-95%)-(+95%)	7,75-10,16	6,42-8,37	

Πίνακας 36 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP) , των ασθενών που έλαβαν αντιδιουρητική (ομάδα Ι) και των ασθενών που έλαβαν placebo (ομάδα ΙΙ), τη χρονική στιγμή Τ5.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
CVP			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	9,92	7,68	0,003
ΤΑ	2,82	2,49	
ΤΣ	0,56	0,44	
CΙ(-95%)-(+95%)	8,75 -11,08	6,75-8,60	



Το διάγραμμα 7 παρουσιάζει την πορεία των τιμών της μέσης πνευμονικής πίεσης (μέσος όρος, τυπική απόκλιση) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo). Στις δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP) στους ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική, τη χρονική στιγμή T4 ($p=0,04$) καθώς επίσης και τη χρονική στιγμή T5 ($p=0,003$). Τις δεδομένες χρονικές στιγμές η κεντρική φλεβική πίεση στην ομάδα I ήταν σημαντικά υψηλότερη απ' αυτή της ομάδας II τις ίδιες χρονικές στιγμές.



Διάγραμμα 7 : Πορεία της CVP (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση) κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

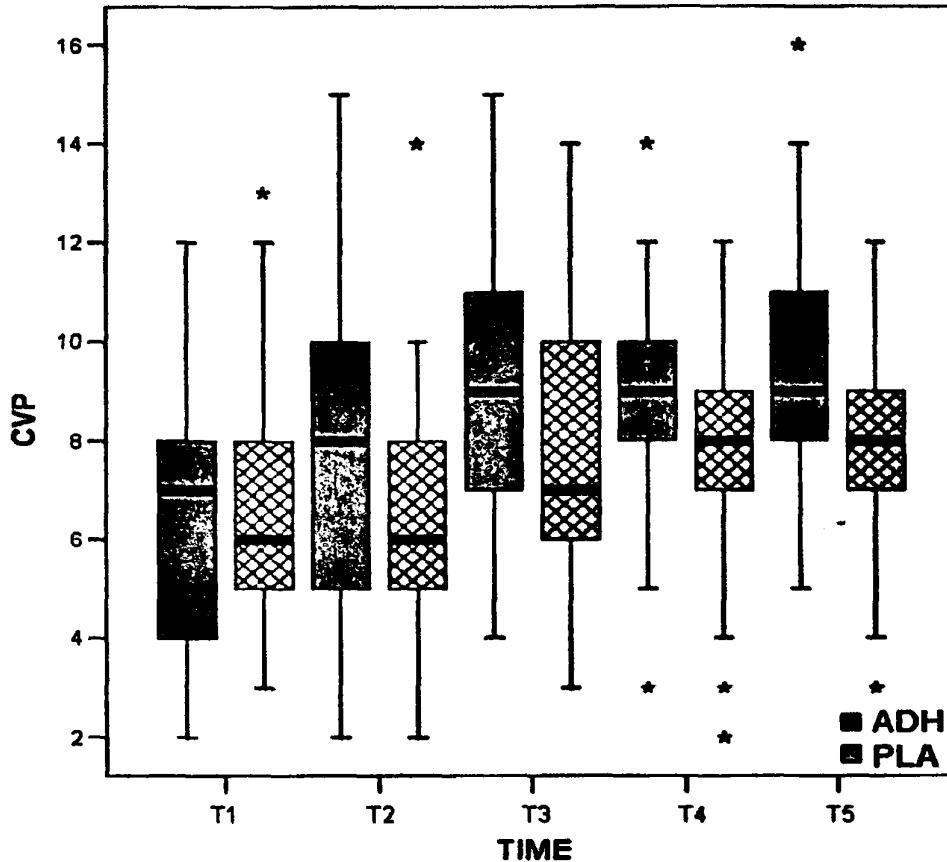
CVP= κεντρική φλεβική πίεση, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.

Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία.



Η εικόνα 7 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών της κεντρικής φλεβικής πίεσης με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα διασποράς), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 7 : Πορεία των τιμών της CVP (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα = 50% των τιμών, γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος=διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II .

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

CVP=κεντρική φλεβική πίεση, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. Ε.Σ.Κ . = εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.

3.9 Μέτρηση και καταγραφή των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR).

Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1,T2,T3,T4,T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 37,38,39,40,41) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (MO), την τυπική απόκλιση (TA), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CI) για τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR) για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

Πίνακας 37 : Μέσος όρος (MO), τυπική απόκλιση (TA), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR), για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo), τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
SVR			
No ασθενών	25	25	
MO	1286,72	1519,04	0,86
TA	439,93	490,65	
ΤΣ	87,98	98,13	
CI(-95%)-(+95%)	1076,23-1458,43	1234,78-1604,4	

Πίνακας 38 : Μέσος όρος (MO), τυπική απόκλιση (TA), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR) ,για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo) ,τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
SVR			
No ασθενών	25	25	
MO	893,60	1067,28	0,003
TA	294,10	355,67	
ΤΣ	58,82	71,13	
CI(-95%)-(+95%)	686,46-1093,6	1234,78-1445,78	



Πίνακας 39 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR), για την ομάδα Ι (αντιδιουρητική) και για την ομάδα ΙΙ (placebo), τη χρονική στιγμή Τ3.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
SVR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	958,44	961,44	0,00
ΤΑ	277,30	273,32	
ΤΣ	9,11	7,99	
CΙ(-95%)-(+95%)	142,57 – 179,1	735,44- 1167,47	

Πίνακας 40 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR), για την ομάδα Ι (αντιδιουρητική) και για την ομάδα ΙΙ (placebo), τη χρονική στιγμή Τ4.

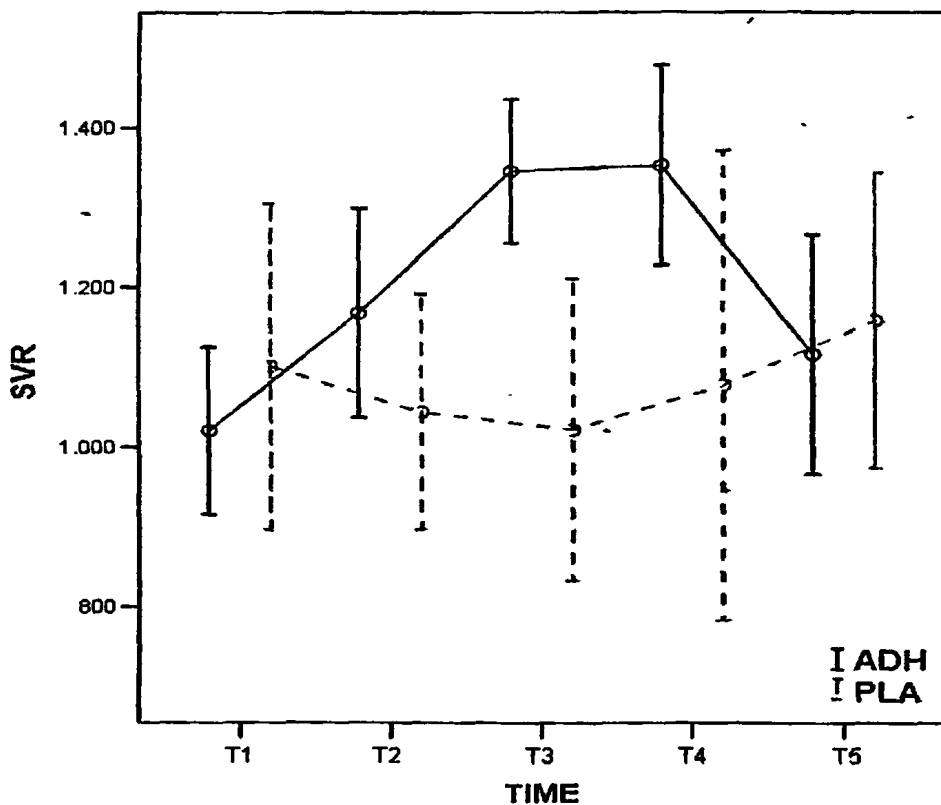
	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
SVR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	1153,96	1188,82	0,00
ΤΑ	395,6	490,24	
ΤΣ	79,11	98,18	
CΙ(-95%)-(+95%)	976,57 – 1245,86	989,90-1392,5	

Πίνακας 41 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR) ,για την ομάδα Ι (αντιδιουρητική) και για την ομάδα ΙΙ (placebo) τη χρονική στιγμή Τ5.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
SVR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	1183,36	1244,88	0,372
ΤΑ	332,01	290,66	
ΤΣ	66,40	58,13	
CΙ(-95%)-(+95%)	920,60-1370,60	1035,70-1439,90	



Το διάγραμμα 8 παρουσιάζει την πορεία των τιμών των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (μέσος όρος, τυπική απόκλιση) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo). Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, καταγράφηκε κατά τις χρονικές στιγμές T2, T3, και T4, όπου η τιμή του p είναι ίση με 0,003, 0,00 και 0,00 αντίστοιχα. Τις δεδομένες χρονικές στιγμές η τιμή των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων στην ομάδα ήταν σημαντικώς μεγαλύτερη απ'αυτή της ομάδας II.



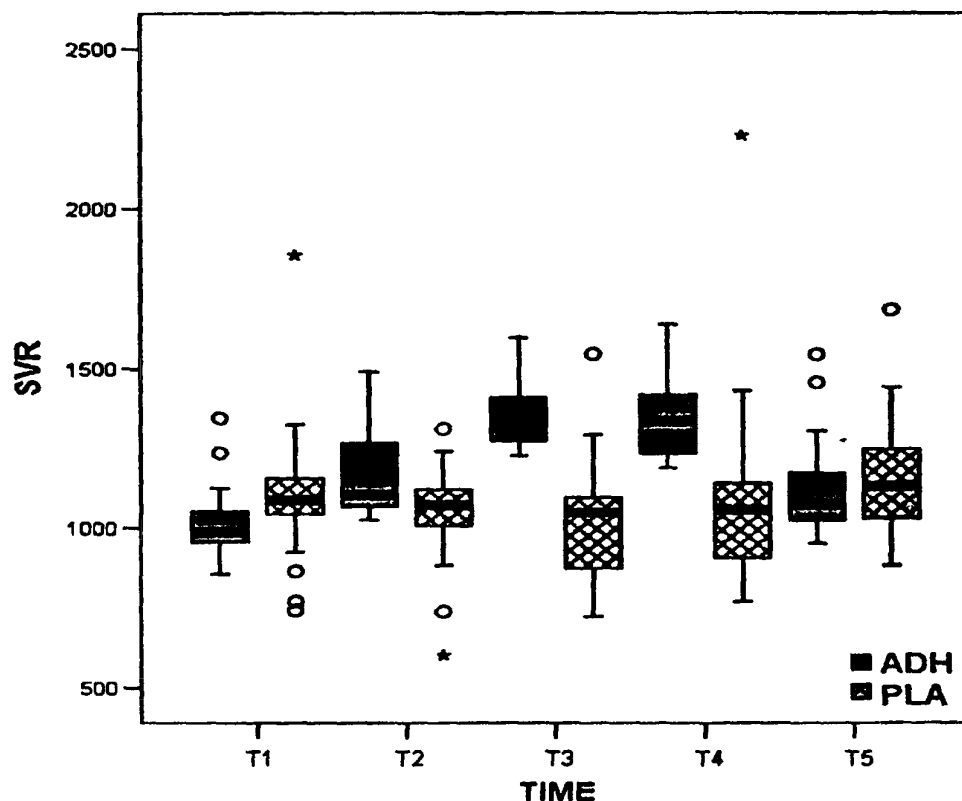
Διάγραμμα 8 : Πορεία των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR) κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

SVR= συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, ομάδα I = ομάδα αντιδιουρητικής, ομάδα II = ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.
Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία.



Η εικόνα 8 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα διασποράς), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 8 : Πορεία των τιμών των SVR (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα = 50% των τιμών, γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος = διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II .

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

SVR=συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, ομάδα I =αντιδιουρητική, ομάδα II =ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.



3.10 Μέτρηση και καταγραφή των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (PVR). Σύγκριση των τιμών αυτών τις χρονικές στιγμές T1, T2, T3, T4, T5.

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 42, 43, 44, 45, 46) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR) για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

Πίνακας 42 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR), για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo), τη χρονική στιγμή T1.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
PVR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	111,60	129,48	0,35
ΤΑ	71,08	63,79	
ΤΣ	14,21	12,75	
CΙ(-95%)-(+95%)	82,25- 140,95	103,14-155,81	

Πίνακας 43 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR), για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo), τη χρονική στιγμή T2.

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
PVR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	106,88	128,44	0,15
ΤΑ	47,50	56,93	
ΤΣ	9,50	11,38	
CΙ(-95%)-(+95%)	87,27- 126,48	104,93-151,94	



Πίνακας 44 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR), για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo), τη χρονική στιγμή T3.

	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
PVR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	115,52	124,36	0,55
ΤΑ	46,58	57,67	
ΤΣ	9,31	11,53	
CI(-95%)-(+95%)	96,28-134,75	100,55-148,16	

Πίνακας 45 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR), για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo), τη χρονική στιγμή T4.

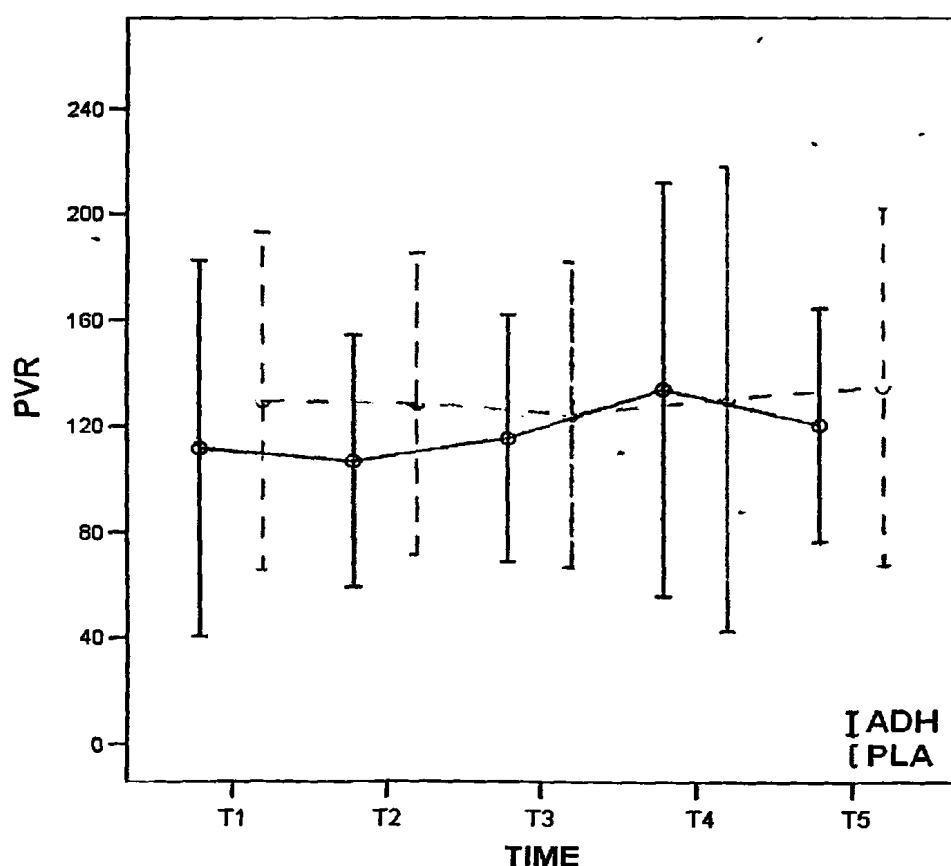
	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
PVR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	133,80	130,40	0,88
ΤΑ	77,81	87,40	
ΤΣ	15,56	17,47	
CI(-95%)-(+95%)	101,67 – 165,92	94,32-166,47	

Πίνακας 46 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR), για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo), τη χρονική στιγμή T5.

	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
PVR			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	120,56	135,00	0,37
ΤΑ	43,86	67,24	
ΤΣ	8,77	13,44	
CI(-95%)-(+95%)	102,45 – 138,66	107,24-162,75	



Το διάγραμμα 9 παρουσιάζει την πορεία των τιμών των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (μέσος όρος, τυπική απόκλιση) για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo). Στις δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR) στους ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική και στους ασθενείς που έλαβαν placebo, σε καμία από τις πέντε χρονικές όπου έγιναν οι καταγραφές των τιμών της μέσης πνευμονικής πίεσης.



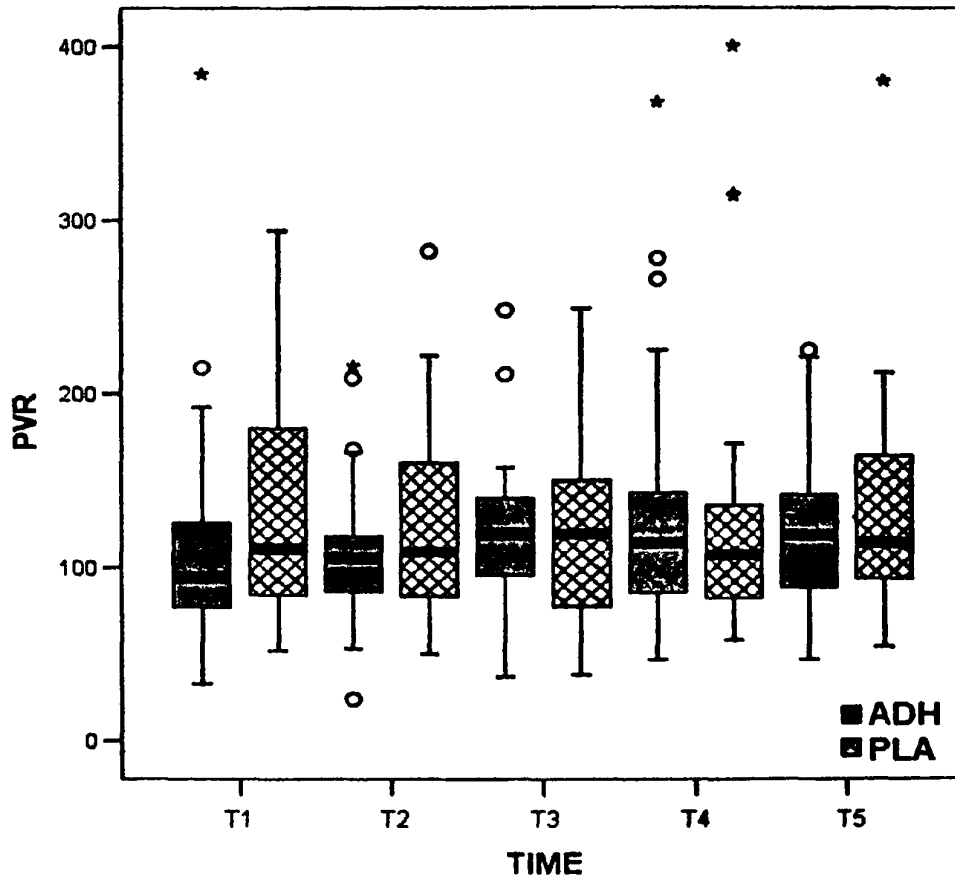
Διάγραμμα 9 : Πορεία των τιμών των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση) κατά τις χρονικές στιγμές T1-T5 για την ομάδα I και την ομάδα II .

PVR = πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, ομάδα I =αντιδιουρητική, ομάδα II =ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.
Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία



Η εικόνα 9 παρουσιάζει την κατανομή των τιμών των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων με αναπαράσταση μέσω θηκογραμμάτων, (διάμεσος, διάστημα διασποράς), για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν placebo).



Εικόνα 9 : Πορεία των τιμών των PVR (διάμεσος = μαύρη γραμμή, θηκόγραμμα = 50% των τιμών, γραμμές εκατέρωθεν θηκογράμματος = διάστημα διασποράς για το 99% των τιμών,) κατά τις χρονικές στιγμές T1 – T5 για την ομάδα I και την ομάδα II.

(*)=τιμές εκτός του εύρους κατανομής του 99% των τιμών.

PVR=πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, ομάδα I =αντιδιουρητική, ομάδα II =ομάδα ελέγχου.

T1 =20min πριν την έναρξη της Ε.Σ.Κ., T2 =20min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ., T3=40min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ , T4=60 min μετά τη λήξη της Ε.Σ.Κ, T5=2h μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. Ε.Σ.Κ. = εξωσωματική κυκλοφορία.

Η μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεσο, το θηκόγραμμα αντιπροσωπεύει 50% των τιμών ενώ οι γραμμές έξω από το θηκόγραμμα, αντιπροσωπεύουν το εύρος διακύμανσης του 99% των τιμών.

3.11 Μέτρηση και καταγραφή της 24ώρης διούρησης των ασθενών της ομάδας I των ασθενών της ομάδας II. Σύγκριση αυτής ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης(CI) της 24ώρης διούρησης για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo) .

Πίνακας 47 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για την 24ώρη διούρηση για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Διούρηση 24ώρου			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	5621,6	3924,8	0,000
ΤΑ	1546,58	1035,06	
ΤΣ	309,31	207,01	
CI(-95%)-(+95%)	1356,43-1732,71	798,04-1223,76	

3.12 Μέτρηση και καταγραφή της επίπτωσης του αγγειοδιασταλτικού shock των ασθενών της ομάδας I και των ασθενών της ομάδας II. Σύγκριση αυτής ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης(CI) της επίπτωσης του αγγειοδιασταλτικού shock,για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

Πίνακας 48 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για την επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	0,20	0,76	0,000
ΤΑ	0,40	0,43	
ΤΣ	8,16	8,71	
CI(-95%)-(+95%)	0,2-0,6	0,55-0,92	

Η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με αυτήν της ομάδας της αντιδιουρητικής (p=0,000).



3.13 Μέτρηση και καταγραφή της συχνότητας και της διάρκειας χορήγησης αγγειοσυσπαστικών (νοραδρεναλίνης) των ασθενών της ομάδας I και των ασθενών της ομάδας II. Σύγκριση αυτής ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης(CI) της διάρκειας χορήγησης νοραδρεναλίνης, για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

Πίνακας 49 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για την διάρκεια χορήγησης νοραδρεναλίνης για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	0,16	0,44	0,005
ΤΑ	0,37	0,50	
ΤΣ	7,48	0,10	
CI(-95%)-(+95%)	0,15-0,56	0,23-0,62	

Η διάρκεια χορήγησης νοραδρεναλίνης, ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με αυτήν της ομάδας της αντιδιουρητικής (p=0,005).

3.14 Μέτρηση και καταγραφή της μετεγχειρητικής αιμορραγίας 24ώρου των ασθενών της ομάδας I και των ασθενών της ομάδας II. Σύγκριση αυτής ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Πίνακας 50 : Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για την 24ώρη μετεγχειρητική αιμορραγία, για την ομάδα I (αντιδιουρητική) και για την ομάδα II (placebo).

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Διούρηση 24ώρου			
No ασθενών	25	25	
ΜΟ	717,3	919,2	0,049
ΤΑ	213,6	301,03	
ΤΣ	40,31	60,012	
CI(-95%)-(+95%)	180,86-238,03	280,62-321,06	

Η μετεγχειρητική αιμορραγία ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με αυτήν της ομάδας της αντιδιουρητικής ($p=0,049$).



4.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Επίπτωση αγγειοδιασταλτικού shock

Στον γενικό πληθυσμό των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με εξωσωματική κυκλοφορία, η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock, είναι ίση με 8%.⁷¹

Στην παρούσα μελέτη η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock στην ομάδα placebo (ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας), ήταν ιδιαίτερα υψηλή σε σχέση μ'εκείνα της βιβλιογραφίας και έφτασε το ποσοστό 48%. Τα αποτελέσματά μας δεν ήταν συμβατά με την βιβλιογραφία.

Στην έρευνα του David et. al., η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock στην ομάδα placebo ήταν 12,5%. Στην έρευνα των Argenziano et. al., σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (<35%), η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock ήταν 26,9%, ενώ σε ασθενείς που ελάμβαναν α-MEA ήταν 26,7%.³⁷ Σύμφωνα με την ίδια έρευνα, η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock ήταν 42% στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε τοποθέτησης συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας, για την αντιμετώπιση τελικού σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας.

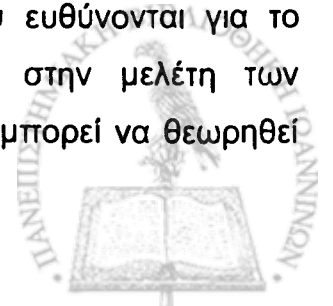
Η σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με τις προηγούμενες έρευνες είναι μόνο κατά προσέγγιση δυνατή, διότι παρεμβαίνουν κάποιες μεθοδολογικές διαφορές, όπως τα κριτήρια ομαδοποίησης των ασθενών, ο αριθμός των ασθενών της κάθε ομάδας, η διάρκεια χορήγησης της βαζοπρεσσίνης καθώς και των άλλων αγγειοσυσπαστικών που χορηγήθηκαν, το είδος της αναισθησίας, η λήψη α-MEA κ.α. Στην έρευνά μας, περιλήφθηκαν περισσότεροι ασθενείς (50 ασθενείς) ενώ στην έρευνα των Argenziano 26 και στο David 33. Επίσης διέφερε η διάρκεια χορήγησης της βαζοπρεσσίνης. Στην έρευνα του Argenziano και των συνεργατών του, η έγχυση του φαρμάκου ξεκινούσε από 5 min έως μερικές ώρες μετά την εξωσωματική κυκλοφορία ή ακόμη και όταν οι ασθενείς ήταν σ'αυτήν, για την διευκόλυνση της εξόδου τους από την εξωσωματική. Στην έρευνα του David et. al., η έγχυση του φαρμάκου ξεκινούσε 20 min πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας και διατηρούνταν σε κάποιες περιπτώσεις έως και 72 ώρες μετά. Στη δική μας έρευνα, η έγχυση της βαζοπρεσσίνης, ξεκινούσε 20 min πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας



και διακόπτονταν 2 ώρες μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. Η δοσολογία χορήγησης της βαζοπρεσσίνης στην έρευνά μας, ήταν σταθερή και ίση με 0,03U/min. Στην έρευνα του Argenziano η δοσολογία κυμάνθηκε από 0,1U/min έως και 0,02U/min, όπου και διεκόπη. Στην έρευνα του David η δοσολογία ήταν σταθερή και όμοια μ'αυτή της δικής μας μελέτης. Οι ασθενείς μας έπαιρναν για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την επέμβαση α - ΜΕΑ, είχαν κλάσμα εξώθησης < 40%, και ήταν υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αγγειοδιασταλτικού shock την περίοδο μετά την εξωσωματική κυκλοφορία.⁹⁰ Στη μελέτη του Argenziano et al. το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν <35%, ενώ σ'αυτή του David το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αρ.κοιλίας (<35-40%) δεν αποτελούσε κριτήριο εισόδου στη μελέτη. Το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αρ.κοιλίας καθώς και η λήψη α- ΜΕΑ, αποτελούν σύμφωνα με την έρευνα των Argenziano et al. ανεξάρτητους δείκτες του αγγειοδιασταλτικού shock, για τον λόγο αυτό παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock στη μελέτη μας.

Οι μηχανισμοί που πιθανώς συμβάλλουν στο αγγειοδιασταλτικό shock είναι ποικίλλοι. Ένας από αυτούς είναι τα χαμηλά επίπεδα αντιδιουρητικής στο πλάσμα. Στην παρούσα μελέτη οι τιμές της βαζοπρεσσίνης στο πλάσμα δεν καταγράφηκαν λόγω απουσίας του κατάλληλου μηχανικού εξοπλισμού στο βιοχημικό εργαστήριο του Νοσοκομείου μας καθώς και στα υπόλοιπα μεγάλα εργαστήρια όπου αναφερθήκαμε ανά την Ελλάδα. Στην έρευνα όμως των Argenziano et al. σε 11 ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν αγγειοδιασταλτικό shock μετά την εξωσωματική κυκλοφορία, παρατηρήθηκαν ιδιαίτερος χαμηλά επίπεδα αντιδιουρητικής στο πλάσμα. Ανάλογες παρατηρήσεις σχετικά με τα χαμηλά επίπεδα της ορμόνης στο πλάσμα των ασθενών, σημειώθηκαν και στη μελέτη του David et al.

Μια άλλη αιτία, εμφάνισης του αγγειοδιασταλτικού shock, μπορεί να είναι η υπονατριαιμία, η οποία μπορεί να επηρεάσει την απάντηση της βαζοπρεσσίνης μέσω της διέγερσης των αντανεκλαστικών της πίεσης.²² Ωστόσο στη μελέτη μας τα επίπεδα νατρίου όλων των ασθενών ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που συμφωνεί και με την μελέτη των Argenziano et al. Ενδεχόμενες νευροορμονικές επιδράσεις στις προεγχειρητικές αυξήσεις των πιέσεων καρδιακής πλήρωσης, δεν πρέπει να εξαιρεθούν από τους πιθανούς μηχανισμούς που ευθύνονται για το έλλειμα της βαζοπρεσσίνης στο αίμα που παρατηρήθηκε στην μελέτη των Argenziano et al. Επίσης το νατριουρητικό πεπτιδίο (ANP) μπορεί να θεωρηθεί



υπεύθυνο για το έλλειμμα της ορμόνης στους συγκεκριμένους ασθενείς, γιατί είναι γνωστό ότι αναστέλλει την έκκριση της βαζοπρεσσίνης και ξέρουμε ότι τα επίπεδα του ANP στο πλάσμα συχνά αυξάνονται μετά την εξωσωματική κυκλοφορία.²³ Τέλος αυτόνομη δυσλειτουργία μπορεί να συνεισφέρει στους παραπάνω μηχανισμούς, γιατί σχετίζεται με το έλλειμμα της βαζοπρεσσίνης και κάτι ανάλογο έχει καταγραφεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.²⁴

Μια άλλη αιτία του αγγειοδιασταλτικού shock μετά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη πιθανόν να είναι η παθολογική ενεργοποίηση κάποιων αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών. Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1 είναι αυξημένα, όπως και τα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) μετά την εξωσωματική κυκλοφορία. Και τα δύο αυτά μόρια προκαλούν αγγειοδιαστολή μέσω της αύξησης των επιπέδων της ενδοκυττάριας cGMP (cyclic guanosine monophosphate).^{43,44} Επιπρόσθετα, τα κανάλια καλίου (K^+) των αγγειακών λείων μυϊκών ινών, τα εξαρτώμενα από την ATP, ενεργοποιούνται από την υποξία, την κυτταρική οξέωση και την υποάρδευση, όπως πιθανόν και από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη, με αποτέλεσμα την κυτταρική υπερπόλωση και αγγειοδιαστολή.⁴⁵

Το αγγειοδιασταλτικό shock σχετίζεται εκτός από την έλλειψη της αντιδιουρητικής ορμόνης και με την αύξηση του νιτρικού οξειδίου. Η χρήση β – αγωνιστών (π.χ. της ντομπουταμίνης) καθώς και των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης (π.χ. της μιλρινόνης) σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, συμβάλλουν στην αγγειοδιαστολή που παρατηρείται μετά την εξωσωματική κυκλοφορία.^{49,65,66}

Τόσο οι κατεχολαμίνες, όσο και η αντιδιουρητική ορμόνη προκαλούν αγγειοσύσπαση, ενεργοποιώντας τα κανάλια ασβεστίου (Ca^{+2}) και αυξάνοντας τα επίπεδα του ενδοκυττάριας Ca^{+2} . Όταν όμως ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί της αγγειοδιαστολής, η λειτουργία αυτή των καναλιών ασβεστίου επηρεάζεται αρνητικά. Η αντιδιουρητική ορμόνη επίσης, σε αντίθεση με τις κατεχολαμίνες, αναστέλλει την παραγωγή της cGMP από την ιντερλευκίνη-1, το ANP και το νιτρικό οξύ.^{50,67-70} Μπλοκάρει τα κανάλια καλίου στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, με αποτέλεσμα οι ενδογενείς και οι εξωγενείς κατεχολαμίνες να γίνονται περισσότερο αποτελεσματικές.⁴⁹ Τέλος η αντιδιουρητική ορμόνη αναστέλλει την αύξηση του cAMP, λόγω της ενεργοποίησης των β - αδρενεργικών υποδοχέων.⁵⁰



Η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock μετά από προφυλακτική χορήγηση βαζοπρεσσίνης.

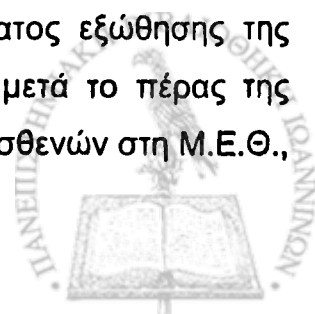
Στην παρούσα μελέτη, μετά τη χορήγηση προφυλακτικής δόσης βαζοπρεσσίνης μειώθηκε σημαντικά η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock (12%).

Στην μελέτη των David L. et al., σε δείγμα 33 ασθενών, στην ομάδα της βαζοπρεσσίνης (17 ασθενείς) δεν παρατηρήθηκε κανένα αγγειοδιασταλτικό shock, ενώ στην ομάδα placebo (16 ασθενείς) η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock ήταν 12,5%. Πρέπει να σημειωθεί όμως πως στη συγκεκριμένη μελέτη 4 από τους 17 ασθενείς της ομάδας της βαζοπρεσσίνης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στους ασθενείς αυτούς η έγχυση της βαζοπρεσσίνης διακόπηκε το πρώτο δωρο λόγω κατά λάθος αφαίρεση της κεντρικής φλεβικής γραμμής. Την διακοπή της βαζοπρεσσίνης ακολούθησαν υποτασικά επεισόδια, γεγονός που υποδεικνύει την αγγειοσυσπαστική δράση της ορμόνης. Κανένα επεισόδιο υπότασης δεν παρατηρήθηκε πριν την διακοπή του φαρμάκου. Δύο ασθενείς στην ομάδα placebo εμφάνισαν αγγειοδιασταλτικό shock και αδυναμία να βγουν από την εξωσωματική κυκλοφορία. Στους ασθενείς αυτούς στη μέχρι τότε συνεχή έγχυση νορεπινεφρίνης σε δοσολογία >8 µg/min προστέθηκε βαζοπρεσσίνη (0,03 έως 0,1 U/h). Η χορήγηση της βαζοπρεσσίνης τη δεδομένη χρονική στιγμή είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης πάνω από 100 mmHg εντός 15 λεπτών και την επιτυχή έξοδο και των δυο ασθενών από την εξωσωματική κυκλοφορία. Οι διαφορές των αποτελεσμάτων αυτών με την έρευνά μας μπορεί να οφείλεται εκτός των άλλων και στο διαφορετικό αριθμό ασθενών που μελετήθηκαν.

Οι έρευνες που ανέφεραμε αποτελούν και τις μοναδικές στην προσιτή σε μας βιβλιογραφία.

Η επίδραση χαμηλών δόσεων βαζοπρεσσίνης στην αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών και την καρδιακή λειτουργία.

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και της κεντρικής φλεβικής πίεσης 1 ώρα μετά το πέρας της εξωσωματικής κυκλοφορίας και 2 ώρες μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.,



χωρίς όμως να παρατηρηθεί μεταβολή των πνευμονικών πιέσεων ή του καρδιακού δείκτη στην ομάδα της βαζοπρεσσίνης.

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και των περιφερικών αντιστάσεων, χωρίς όμως να αυξηθούν οι πνευμονικές είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των μελετών του Argenziano et al. και του David et al. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει πως η βαζοπρεσσίνη, μπορεί να έχει και αγγειοδιασταλτική επίδραση στους πνεύμονες.^{9,10} Στη μελέτη του Sanjeev W. et al. πάνω σε ασθενή με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω οξέως μυοκαρδιακού εμφράγματος, η χορήγηση της βαζοπρεσσίνης οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων όπως: καρδιακής παροχής, όγκου παλμού και SVO₂. Χάρη στις αγγειοδιασταλτικές της ιδιότητες στη πνευμονική κυκλοφορία, η αντιδιουρητική έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.^{11,12}

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, οφείλεται προφανώς στην ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση της βαζοπρεσσίνης σε καταστάσεις αγγειοδιασταλτικού shock,⁷⁻⁹ ενώ η δράση της είναι πιο ήπια σε αιμοδυναμικά φυσιολογικούς ασθενείς.^{10,11}

Η αύξηση των τιμών της κεντρικής φλεβικής πίεσης και του κλάσματος εξώθησης στη ομάδα της αντιδιουρητικής αποτελεί μοναδική παρατήρηση, καθόσον στις μελέτες που είναι πρισιπές σε μας, δεν έγινε καταγραφή και αξιολόγηση της παραπάνω αιμοδυναμικής παραμέτρου. Στη μελέτη των Martin W. et al.⁷⁴, παρατηρήθηκε πως ασθενείς που βρισκόταν σε σήψη και αγγειοδιασταλτικό shock και έλαβαν βαζοπρεσσίνη, είχαν υψηλότερο καρδιακό δείκτη και καρδιακή παροχή, ενώ χρειάστηκαν λιγότερη υποστήριξη από αγγειοσυσπαστικά σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν νορεπινεφρίνη (p=0,019). Στη μελέτη του Argenziano et al. επίσης, στην ομάδα που έλαβε βαζοπρεσσίνη, σημειώθηκε σημαντική αύξηση του καρδιακού δείκτη (CI) και σημαντική μείωση των αναγκών σε κατεχολαμίνες. Στη μελέτη του David et al. στην ομάδα της αντιδιουρητικής, μειώθηκαν οι υψηλές δόσεις νορεπινεφρίνης, που χρειαζόταν η ομάδα placebo για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης καθώς και η διάρκεια χορήγησης των κατεχολαμινών, σε σχέση με την ομάδα placebo. Στη δική μας μελέτη, η καρδιακή παροχή και ο καρδιακός δείκτης, έμειναν ανεπηρρέαστα ενώ μειώθηκε η διάρκεια χορήγησης των κατεχολαμινών, στους ασθενείς της ομάδας της βαζοπρεσσίνης.

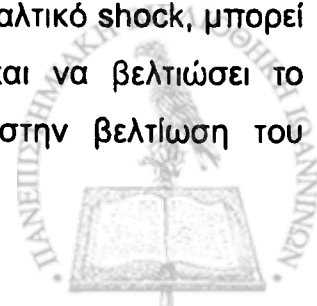


Στην έρευνά μας παρατηρήθηκε επίσης μια αύξηση της 24ωρης διούρησης των ασθενών που έλαβαν βαζοπρεσσίνη και μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας του πρώτου 24ώρου.

Η αύξηση της διούρησης πιθανόν να οφείλεται στην βελτίωση του αιμοδυναμικού προφίλ των ασθενών της ομάδας της αντιδιουρητικής. Στα πλαίσια αυτής της βελτίωσης, η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης στην ομάδα της αντιδιουρητικής, αύξησε την αιμάτική ροή των ζωτικών οργάνων (νεφροί)⁴⁹, και κατ' επέκταση τη διούρηση των ασθενών της βαζοπρεσσίνης. Στη μελέτη των Landry DW et al., η συνεχής χορήγηση βαζοπρεσσίνης σε δοσολογία 0,04U/min, αύξησε την ωριαία διούρηση από 6ml/h σε πάνω από 50ml/h. Στην ίδια μελέτη, η διακοπή της χορήγησης της αντιδιουρητικής, οδήγησε σε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της ωριαίας διούρησης σε 30 ml/h.⁷⁴ Ακόμη και η χορήγηση υψηλών bolus δόσεων βαζοπρεσσίνης, κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης, δεν οδήγησε σε ολιγουρία ή ανουρία, στην μετά τη αναζωογόνηση περίοδο, λόγω της αντιδιουρητικής ιδιότητας της ορμόνης. Επίσης δεν επηρέαστηκαν καθόλου τόσο η νεφρική αιματική ροή, όσο και η νεφρική λειτουργία.

Η επίδραση χαμηλών δόσεων βαζοπρεσσίνης στη μετεγχειρητική αιμορραγία.

Η μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας του πρώτου 24ώρου αποτελεί επίσης ένα νέο δεδομένο, γιατί σε ανάλογες μελέτες δεν κατάγράφηκε η συγκεκριμένη παράμετρος. Οι μέχρι τώρα μελέτες, σχετικά με την επίδραση της αντιδιουρητικής στην μετεγχειρητική αιμορραγία, μετά από επεμβάσεις by-pass, αφορούν το παράγωγο της αντιδιουρητικής δεσμοπρεσσίνη, το οποίο αποτελεί πιο ασθενές αγγειοσυσπαστικό παράγοντα.^{8-16,19} Στη μελέτη μας, μετά από προφυλακτική χορήγηση χαμηλών δόσεων βαζοπρεσσίνης, διαπιστώσαμε μια σημαντική μείωση της αιμορραγίας, στο πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο, γεγονός που μας εισάγει στη λογική της πιθανής θετικής επίδρασης της βαζοπρεσσίνης στο μηχανισμό πήξης. Συμπερασματικά η προληπτική χορήγηση της αντιδιουρητικής ορμόνης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου για αγγειοδιασταλτικό shock, μπορεί να μειώσει την επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock και να βελτιώσει το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών αυτών. Όσον αφορά στην βελτίωση του



κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας στην ομάδα της αντιδιουρητικής, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων καθώς και για την καθιέρωση της χορήγησής της στην κλινική πρακτική.



5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της έρευνας είναι να μελετήσουμε την επίδραση της αντιδιουρητικής ορμόνης στην επίπτωση αγγειοδιασταλτικού shock σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και υπό αγωγή με α-ΜΕΑ.

Υλικό – μέθοδοι : Μελετήθηκαν 50 ασθενείς ηλικίας 40 – 80 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αντικατάσταση βαλβίδας με εξωσωματική κυκλοφορία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Η ομάδα I – περιελάμβανε ασθενείς στους οποίους χορηγήσαμε αντιδιουρητική ορμόνη [βαζοπρεσσίνη], (1,8 IU/h). Η ομάδα II - περιελάμβανε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο [placebo], (N/S 0.9% 22 ml/h)

Η αντιδιουρητική ορμόνη χορηγήθηκε 20 λεπτά πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας και συνεχίστηκε μέχρι και την 2^η μετεγχειρητική ώρα. Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν τα βιομετρικά στοιχεία, το κλάσμα εξώθησης και η επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού Shock. Επιπλέον καταγράφηκαν 20 λεπτά πριν την εξωσωματική και κάθε 20 λεπτά μετά το πέρας αυτής, μέχρι την σταθεροποίηση του ασθενούς στην ΜΕΘ, οι κάτωθι παράμετροι: HR, BP, PAP, CVP, CO, αέρια αίματος, ωριαία διούρηση, μέγιστη δόση νορεπινεφρίνης και διάρκεια χορήγησής αυτής.

Η στατιστική μελέτη έγινε με το T- test (independent-samples), με σημαντική τιμή του $p \leq 0,05$.

Αποτελέσματα : Στο πρώτο 24ωρο της μελέτης μας, στους ασθενείς της ομάδας I καταγράφηκε μια σημαντική αύξηση του EF, της MAP και της CVP, τις χρονικές στιγμές T4, και T5 καθώς και μια σημαντική αύξηση των SVR, τις χρονικές στιγμές T2, T3 και T4. Μια σημαντική αύξηση της 24ώρης διούρησης στην ομάδα I. Μια σημαντική μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Επίσης, καταγράψαμε ότι η συχνότητα του αγγειοδιασταλτικού shock, ήταν 12% στους ασθενείς της ομάδας I και 48 % στους ασθενείς της ομάδας II.



Συμπεράσματα : Παρατηρήθηκε υψηλή επίπτωση του αγγειοδιασταλτικού shock. Η χορήγηση της αντιδιουρητικής ορμόνης οδήγησε σε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισής του. Ένα σημαντικό εύρημα το οποίο χρήζει περαιτέρω μελέτης είναι η σημαντική βελτίωση του EF στους ασθενείς που έλαβαν βαζοπρεσσίνη.



6. SUMMARY

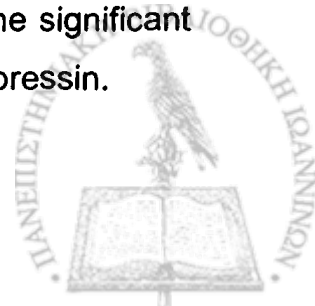
Aim of the present study is to study the effect of the antidiuretic hormone, in the incidence of vasodilatory shock, in patients with low ejection fraction.

Material and Method. They were studied fifty patients, 40-80 years old, undergoing coronary artery by-pass grafting or valvular surgery. The patients were randomly assigned in two groups. Patients in group I received antidiuretic hormone [vasopressin], (1,8U/h) and patients in group II received placebo. The antidiuretic hormone was administered 20 min before the initiation of CPB and was maintained until the second hour after the end of surgery. In all patients were recorded the biometric elements, the ejection fraction and the incidence of vasodilatory shock. Also were recorded, 20 min before the initiation of CPB and every-20 min after the end of CPB, until the patients were stable in the I.C.U., the following parameters: HR, BP, PAP, CVP, CO, blood gas analysis, hourly diuresis, maximum dose of norepinephrine and the duration of norepinephrine. The statistical analysis, was done by T-test (independent-sample), with a p value less than 0,05 considered statistically significant.

Results. In the first 24 hours of our study, in the patients of group I were recorded: a significant increase of the ejection fraction (EF), of MAP and CVP the time moments T4 and T5 and a significant increase of SVR at the time moments T2, T3, and T4.

A significant increase of the 24hour diuresis was recorded in group I. A significant decrease in 24hour after-surgery bleeding. Also was recorded the frequency of vasodilatory shock, which was 12% in the patients of group I and 48% in the patients of group II.

Conclusions. High incidence of vasodilatory shock was recorded. The administration of antidiuretic hormone, decreased significantly the frequency of vasodilatory shock. A significant result that must be studied more is the significant increase of the ejection fraction in the patients who have received vasopressin.



7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gary L. Robertson. Διαταραχές της νευροπόφησης. Harisson Εσωτερική Παθολογία 16^η Έκδοση, Εκδόσεις Παριζιάνος, Αθήνα, 2005, pp.2260-2267.
2. Doris PA. Vasopressin and central integrative processes. Neuroendocrinology. 1984; 38:75-85.
3. Pittman QJ, Wilkinson MF. Central arginine vasopressin and endogenous antipyresis. Can J Physiol Pharmacol. 1992;70:786-790.
4. Mills SA. Cerebral injury and cardiac operations. Ann Thorac Surg 1993;56(5suppl):S86-91.
5. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1991;51:529-53.
6. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-d-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. N Engl J Med. 1988;318:881-887.
7. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with hemophilia A and von Willebrand's disease. Br J Haematol. 1981 ;47:283-293.
8. Snyder HM, Noland TD, Breyer MD. cAMP-dependent protein kinase mediates hydrosmotic effect of vasopressin in collecting duct. Am J Physiol. 1992;263:C147-C153.
9. Inaba K, Umeda Y, Yamane Y, Urakami M, Inada M. Characterization of human platelet vasopressin receptor and the relation between vasopressin-



- induced platelet aggregation and vasopressin binding to platelets. Clin Endocrinol (Oxf). 1988;29:377-386.
10. Keppens S, de Wulf H. The activation of liver glycogen phosphorylase by vasopressin. FEBS Lett. 1975;51:29-32.
 11. Verbalis JG:Vasopressin V₂ receptor antagonists. J Mol Endocrinol 29:1,2002.
 12. Wong LL,Verbalis JG:Systemic disease associated with disorders of water homeostasis.Endocrinol Metab Clin North Am 31:121,2002.
 13. Stump DL, Hardin TC. The use of vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal haemorrhage. Drugs. 1990;39:38-53.
 14. Arky R, ed. Physicians Desk Reference. 53rd ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 1999:2776-27
 15. Hansen LK et al:The genetic basis of familial neurohypophyseal diabetes insipidus.Trends endocrinol metab 8:363,1997.
 16. Adroge HJ Madias NE:Hyponatremia.N Eng J Med 342 :1581,2000
 17. Hussey KP. Vasopressin therapy for upper gastrointestinal tract hemorrhage: has its efficacy been proven? Arch Intern Med 1985;145:1264-7.
 18. Anonymous: Management of acute variceal bleeding. Lancet 1998;ii 999-1000.
 19. Terblanche J. et al. Controversies in the management of bleeding esophageal varices. N. Engl. J. Med. 1989;320:1393-8.
 20. Schaffnet JA. Acute upper gastrointestinal bleeding. Drugs 1989;37:97-104.



21. Stump DL, Hardin TC. The use of vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal haemorrhage. *Drugs* 1990;39:38-53.
22. Gimson AE, Westaby DO. The management of an episode of variceal bleeding. *Postgrad Med J* 1991;67:140-6.
23. MacDougall BRD, et al. Portal hypertension-25 years of progress. *Gut* 1991; 32 (Suppl) :S18-S24.
24. Bornman PC, et al. Management of oesophageal varices. *Lancet* 1994; 343:1079-84.
26. Williams SGJ, Westaby DO. Management of variceal haemorrhage. *Br Med J* 1994; 308:1213-17.
27. Sung JJY. Non-Surgical treatment of variceal haemorrhage. *Br J Hosp Med* 1997; 57:162-6.
28. Pyenitz RE et al. An approach to the control of massive haemorrhage in Cyclophosphamide – induced Cystitis by intravenous vasopressin: a case report. *J Urol (Baltimore)* 1978;120:253-254.
29. Mellor JA, et al. Massive gastrointestinal bleeding in Crohn disease: Successful control by intra-arterial vasopressin infusion. *Gut* 1982; 23:872-4.
30. Schulz KF et al. Vasopressin reduces blood loss from second-trimester dilatation and evacuation abortion. *Lancet* 1985; ii:353-6.
31. Nobeworthy TW, Andersen BJ. Massive hemoptysis. *Can Med Assoc J* 1986;135:1097-9.
32. Lurie S, et al. Sulindometrial vasopressin to control intractable placental bleeding. *Lancet* 1997; 349:698 .



33. Kelly KJ, et al. vasopressin provocation of ventricular dysrhythmia. *Ann Intern Med* 1980; 92:205-206.
34. Eden E, et al. Ventricular arrhythmia induced by vasopressin: torsade de pointes related to vasopressin induced bradycardia. *Mt Sinai J Med* 1983; 50:49-51.
35. Stein B, et al. Fatal torsade de pointes occurring in a patient receiving intravenous vasopressin and nitroglycerin. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:171-4
36. Faigel DO, et al. torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: association with neuroleptics, vasopressin and electrolyte imbalance. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:822-4.
37. Fitz JD. Vasopressin induction of ventricular ectopy. *Arch Intern Med* 1982;142:644.
38. Kraft W, et al. Paradoxical hypotension and bradycardia after intravenous arginine vasopressin. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:283-6.
39. Greenwald RA, et al. Local gangrene: a complication of peripheral Pitressin therapy for bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1978; 74:744-6.
40. Colombani P. Upper extremity gangrene secondary to superior mesenteric artery infusion of vasopressin. *Dig Dis Sci* 1982;27:367-9.
41. Lambert M, et al. Reversible ischemic colitis after intravenous vasopressin therapy. *JAMA* 1982; 247:666-7.
42. Anderson JR, Johnston GW. Development of cutaneous gangrene during continuous peripheral infusion of vasopressin. *Br Med J* 1983; 287:1657-8.



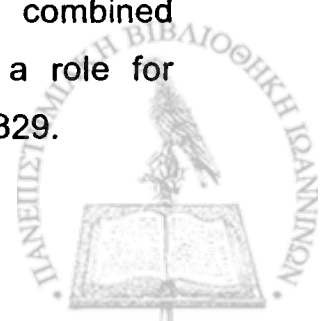
43. Reddy KR, et al. Bilateral nipple necrosis after intravenous vasopressin therapy. *Arch Intern Med* 1984; 144:835-6.
44. Brearly S, et al. A lethal complication of peripheral vein vasopressin infusion. *Hepatogastroenterology* 1985; 32:224-5.
45. Sweren BS, Bohlman ME. Gastric et splenic infarction: a complication of intaarterial vasopressin infusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989; 12:207-9.
46. Maceyko RF, et al . Vasopressin-associated cutaneous infarcts, alopecia and neuropathy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:111-13.
47. Carp H, Vadhera R, Jayaram A, et al: Endogenous vasopressin and renin-angiotensin systems support blood pressure after epidural block in humans. *Anesthesiology* 80:1000-1007,1994.
48. Brand P, Metting P, Britton S: Support of arial blood pressure by major pressure systems in consious dogs. *Am J Physiol* 255:H483-H491, 1988.
49. Zerbe RL, Feurstein G, Kopin IJ: Effects of captopril on cardiovascular, sympathetic and vasopressin response to hemorrhage. *European J Pharmacol* 72:391-395, 1981.
50. Ullman J, Hjelmqvist H, Rundgren M, et al:Hemodynamic effects of vasopressin antagonism and angiotensin I converting enzyme inhibition during halothane anesthesia in sheep. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:132-137, 1992.
51. Liberman B, Teasedale S: Anaesthesia and amiodarone. *Can J Anaesth* 32:629-638, 1985.
52. Charlier R: Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adrenoreceptors. *Br J Pharmac* 39:6680674, 1970.



53. Dyck MV, Baele P, Rennotte M, et al: Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 39:3-10, 1988.
54. Gallagher J, Lieberman R, Mearanze J, et al: Amiodarone-induced complications during coronary artery surgery. *Anesthesiology* 55:186-188, 1981.
55. Licker M, Neidhart P, Lustemberger S, et al: Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 84:789-800, 1996.
56. Tuman K, McCarthy R, O' Connor C, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 80:473-479, 1995.
57. Taka-aki K, Yoshihisa N, Akito T, et al: V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity. *PNAS* 2006 7807-7812.
58. Thibonnier, M., Coles, P., Thibonnier, A. & Shoham, M. (2002) *Prog. Brain Res* 139, 179-196.
59. Laszlo, F. A., Laszlo F. Jr. & De Wied, D. (1991) *Pharmacol. Rev* 43, 73-108.
60. Jackson, E. K. (1996) in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* eds. Hardman, J. G., Limbird, L.E. & Gilman, A.G. (MacGraw-Hill, New York), pp.715-731.
61. Johnston, C. I. (1985) *J. Hypertens* 3, 557-569.
62. Abboud, F. M. Floras, J. S., Ayward, P. E. Guo, G. B., Gupta, B. N. & Schmid, P. G. (1990) *Blood vessels* 27, 106-115.



63. Aki, Y., Tamaki, T., Kiyomoto, H., Yoshida, H., Iwao, H. & Abe, Y. (1994) *J. Cardiovasc. Pharmacol* 23, 331-336.
64. Yamamura, Y., Ogawa, H., Chihara, T., Kondo, K., Onogawa, T., Nakamura, S., Mori, T., Tominaga, M. & Yabuuchi, Y. (1991) *Science* 252, 572-574.
65. Mayinger, B. & Hensen, J. (1999) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107, 157-165.
66. Serradeil-Le Gal, C., Wagnon, J., Garcia, C., Guiraudou, P., Christophe, B., Villanova, G., Nisato, D., Maffrand, J. P. & Le Fur, G., et al. (1993) *J. Invest* 92, 224-231.
67. Hirsch, A. T., Majzoub, J. A., Ren, C. J., Scales, K. M. & Creager, M. A. (1993) *J. Appl. Physiol* 75, 1984-1988.
68. Wenzel, V. & Lindner, KH. (2001) *Cardiovasc Res.* 15;51(3):529-541.
69. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory shock. *Crit Care Med* 1997;25:12791-1282.
70. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC et al. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997;96(Suppl):II286-II290.
71. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116: 973-80.
72. Mets B, Michier RE, Delphin ED et al. Refractory vasodilatation after cardiopulmonary bypass for heart transplantation in recipients on combined amiodarone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a role for vasopressin administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:326-329.



73. Gold JA, Cullinane S, Chen J et al. Vasopressin as an alternative to norepinephrine in the treatment of milrinone-induced hypotension. *Crit Care Med* 2000;28:249-252.
74. Martin W, Dunser MD, Andreas J et al. Arginine Vasopressin in Advanced Vasodilatory Shock. *Circulation* 2003;107:2313.
75. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20:864-874.
76. SA. Mills, Cerebral injury and cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 56 (1993) (5 suppl), pp. S86–S91.
77. JK. Kirklin, Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass, *Ann Thorac Surg* 51 (1991), pp. 529–531
78. JK. Kirklin, Westby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983;86:845-857.
79. M. Argenziano, J.M. Chen, A.F. Choudhri et al., Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116 (1998), pp. 973–980
80. R.G. Kilbourn, S.S. Gross, A. Jubran et al., Ng-methyl-L-arginine inhibits tumor necrosis factor-induced hypotension: implications for the involvement of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 87 (1990), pp. 3629–3632.
81. D.L.S. Morales, J. Madigan, S. Cullinane et al., Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 100 (1999), pp. 226–229.



82. D.W. Landry, H.R. Levin, E.M. Gallant *et al.*, Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95 (1997), pp. 1122–1125
83. Mets B, Michler RE, Delphin ED, et al.: Refractory vasodilation after cardiopulmonary bypass for heart transplantation in recipients on combined amiodarone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a role for vasopressin administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998, 12:326–329.
84. D.L.S. Morales, D. Gregg, D.N. Helman *et al.*, Arginine vasopressin in the treatment of fifty patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg* 69 (2000), pp. 102–106.
85. M. Argenziano, A.F. Choudhri, M.C. Oz, E.A. Rose, C.R. Smith and D.W. Landry. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 96 (1997), pp. 11286–290.
86. H.N. Wagner and E. Braunwald . The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 35 (1956), pp. 1412–1418.
87. A. Graybiel and R.E. Glendy . Circulatory effects following the intravenous administration of pitressin in normal persons and in patients with hypertension and angina pectoris. *Am Heart J* 21 (1941), pp. 481–489
88. M. Argenziano, J.M. Chen, S. Cullinane, et al. Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:814-817.
89. H. A. Leather, MD; P. Segers, et al. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Critical Care Med* 30 (2002) pp.2548-2552.



90. I. GJ. Vlahakes, K.Turley, JI Hoffman: The pathophysiology of failure in acute rigth ventricular hypertension: Hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 1981; 63:87-95.
91. I . Belenkie, Horne S.G.,R. Dani et al: Effects of aortic constriction during experimental acute rigth ventricular pressure loading. Further insights into diastolic and systolic ventricular pressure loading. Further insights into diastolic and systolic ventricular interaction. *Circulation* 1995; 92:546-554.
92. PR.Evora, PJ Pearson, HV Schaff :Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery.V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 1993; 103:1241-1245.
93. Y. Sai, T. Okamura, Y. Amakata, et al : Comparison of responses of canine pulmonary artery and vein angiotensin II,bradykinin and vasopressin. *Eur J Pharmacol* 1995; 282:235-241.
94. R.D. Russ, TC Resta,B.R. Walker:Pulmonary vasodilatory response to neurohypophyseal peptides in the rat.*J Appl Physiol* 1992;73:473-478.
95. T.C. Resta, B.R. Walker: Chronic hypoxia selectively augments endothelium-dependent pulmonary arterial vasodilatation. *Am J Physiol* 1996; 270:H888-H896.
96. T.C. Resta, R.J. Gonzales, W.G. Dail, et al : Selective upregulation of arterial endothelial nitric oxide synthase in pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1997; 272:H806-H 813.
97. Sanjeev Wasson, Gurushankar Govindarajan, H.K. Reddy and Gregory Flaker. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9(1): 9-11.
98. H. Pleym, R. Stenseth, Alexander Wahba, et al. Prophylactic Treatment with Desmopressin Does Not Reduce Postoperative Bleeding After Coronary Surgery in Patients Treated with Aspirin Before Surgery. *Cardiovascular Anesthesia Analg* 2004; 98:578-84.



99. D.P. Taggat, A. Siddiqui, D.J. Wheathley. Low-dose preoperative, aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *Ann Thorac Surg* 1990; 425-8.
100. P.M. Weightman, M.N. Gibbs, C.R. Weiman, et al. The effect of preoperative aspirin-free interval on red blood cell transfusion requirements in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:54-8.
101. Kohler M, Harris A. Pharmacokinetics and haematological effects of desmopressin. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 281-5
102. Mannucci PM. Desmopressin, a non-transfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1998; 72: 1449-55.
103. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986; 314: 1402-6
104. Hedderich GC, Petsikas DJ, Cooper BA, et al. Desmopressin acetate in uncomplicated coronary artery bypass surgery: a prospective randomized clinical trial. *Can J Surg* 1990; 33: 33-6
105. Spyt TJ, Weerasena NA, Bain WH. The effects of desmopressin acetate (DDAVP) on haemostasis and blood loss in routine coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind trial. *Perfusion* 1990; 5 (Suppl): 57-61.
106. Marquez J, Koehler S, Strelec SR, et al. Repeated dose administration of desmopressin acetate in uncomplicated cardiac surgery: a prospective, blinded, randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 674-6
107. Ansell J, Klassen V, Lew R, et al. Does desmopressin acetate prophylaxis reduce blood loss after valvular heart operations? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 117-23
108. Gratz I, Koehler J, Olsen D, et al. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1417-2



109. Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC, et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994; 37: 33–6
110. Dilthey G, Dietrich W, Spannagl M, Richter JA. Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 425–30
111. Gibbs NM, Weightman WM, Thackray NM, et al. The effects of recent aspirin ingestion on platelet function in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 55–9
112. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, et al. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 923–8
113. Cattaneo M, Harris AS, Stromberg U, Mannucci PM. The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1064–70
114. Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Anesth Analg* 1997; 85: 963–70
115. Casati V, Bellotti F, Gerli C, et al. Tranexamic acid administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2001; 94: 8–14.
116. Lemmer JH Jr, Stanford W, Bonney SL, et al. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 543–51.



117. *Levy JH, Pifarre R, Schaff HV, et al.* A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1995; 92: 2236–44.

118. *Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA.* Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 194–201.

119. *Dietrich W, Spath P, Zuhlsdorf M, et al.* Anaphylactic reactions to aprotinin reexposure in cardiac surgery: relation to antiaprotinin immunoglobulin G and E antibodies. *Anesthesiology* 2001; 95: 64–71.

120. S.R. Williams, A.Y. Denault, et al. Vasopressin for treatment of shock following aprotinin administration. *Can J Anesth* 2004/ 51: 2/ pp 169-172.

121. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, et al.: Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995, 91:215–221.

122. Prengel AW, Lindner KH, Keller A: Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke* 1996, 27:1241–1248.

123. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, et al.: Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless activity in pigs. *Crit Care Med* 1999, 27:486–492.

124. Wenzel V, Lindner KH, Baubin MA: Vasopressin decreases endogenous catecholamine plasma levels during CPR in pigs. *Crit Care Med* 2000, 28:1096–1100. This study discusses the complicated interactions between different endogenous vasopressors during CPR.



125. Anonymous: Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus on science. *Circulation* 2000, 102(suppl):11–1384. Excellent description of the new international CPR guidelines; a summary of hard work of the world's CPR experts
126. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al.: Repeated administration of vasopressin, but not epinephrine, maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999, 99:1379–1384.
127. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, et al.: A randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997, 349:535–537.
128. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al.: Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: A randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358:105-109.
129. Mayr VD, Wenzel V, Voelckel WG, et al.: Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation* 2001; 104:1651-1656.
130. Krismer AC, Hogan QH, Wenzel V, et al.: Cardiac arrest during epidural anesthesia: a comparison between epinephrine and vasopressin in a porcine CPR model. *Anesth Analg* 2001; 93:734-742.
131. Krismer AC, Lindner KH, Kornberger R, et al.: CPR during severe hypothermia in pigs: does epinephrine or vasopressin increase coronary perfusion pressure? *Anesth Analg* 2000, 90:69–73.
132. Voelckel WG, Lurie KG, Lindner KH, et al.: Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesth Analg* 2000, 91:627–634.
133. Milano TA, Crouch MA. Evolving role of vasopressin in the treatment of cardiac arrest. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(6):828-39.



134. Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, et al: Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatatory shock. Crit Care Med. 2005; 33 (11): 2659-66.

