

Komplet takyfylaksi for vasopressor hos en patient med subaraknoidalblødning

Josefine Thomsen¹ & Ulrik Sprogøe²

KASUISTIK

1) Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitetshospital

2) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V01180050

Subaraknoidalblødning (SAH) kan udløse et svært systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS), som kan medføre kredsløbskollaps på linje med det, som ses ved septisk shock, inklusive både vasoplegi og myokardi-depression.

Svært bevidsthedsvækkede patienter med SAH undergår almindeligvis sedation og intubation. For at opretholde et sufficent cerebralt perfusionstryk i de første dage efter SAH behandles der med vasopressorer i moderat dosering, hyppigst som noradrenalininfusion, men i denne sygehistorie virkede noradrenalin efter få dage ikke blodtryksøgende.

SYGEHISTORIE

En 28-årig tidligere rask kvinde, som havde SAH pga. rumperet aneurisme, blev indlagt på en neurointensiv

afdeling. Glasgow comaskala-score var < 9, og hun blev intuberet og sederet i ambulancen. Ved ankomsten til neurointensiv afdeling blev der anlagt intracerebral trykkrue, som viste et kraftigt forhøjet tryk på 135 mmHg (normalværdi < 15 mmHg). En CT var uden tegn på hydrocephalus. Det intrakranielle tryk blev behandlet med et eksternt dræn. Patienten blev herefter vurderet til at være stabil nok til, at aneurismet kunne coiles.

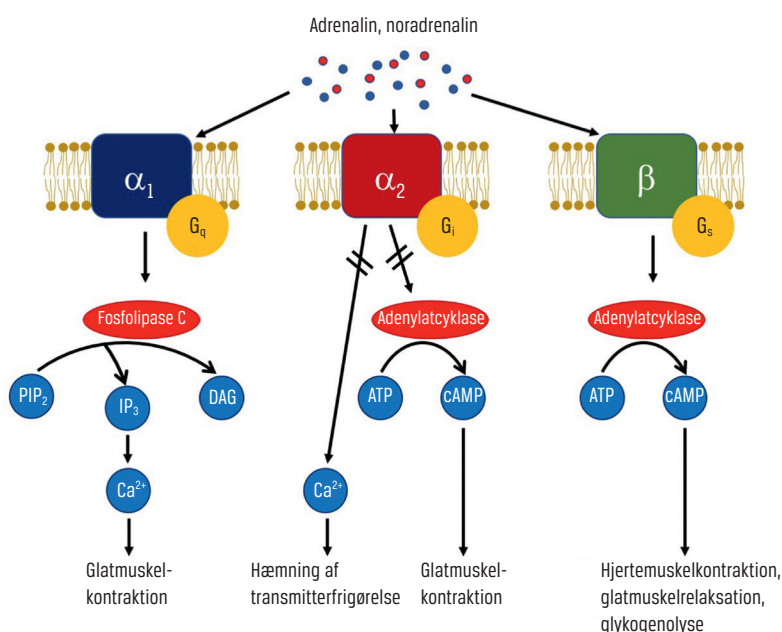
Det intrakranielle tryk var i dagene efter coiling vedvarende forhøjet trods behandling med dyb sedation, hyperventilation og infusion af hypertont saltvand. Kredsløbet var hyperdynamisk, og der var ingen effekt af væskeindgift. Behovet for noradrenalin var stigende. På femte døgn var noradrenalinosis 1,2 mikrog/kg/min (normal dosering 0,05-0,10 mikrog/kg/min), behandlingen blev suppleret med vasopressin- og adrenalininfusion, hvilket dog var uden effekt på blodtrykket. På mistanke om at patienten nu var refraktær for behandling med vasopressor, blev denne seponeret, og blodtrykket holdt sig mod forventning helt uændret.

Tilstanden blev kompliceret af, at patienten på syvende døgn udviklede cerebrale vasospasmer (en kendt komplikation i forbindelse med SAH). Vasospasmerne blev behandlet med endovaskulær injektion af calci-mantagonist (nimidipin) i de kontraherede cerebrale arterier. Erfaringsmæssigt medfører injektion af nimidipin et betydeligt blodtryksfald. Mod forventning viste noradrenalin sig atter at have normal potens, hvorfor den endovaskulære behandling forløb ukompliceret.

Forløbet endte dog fatalt. Efter den endovaskulære behandling sås forbedret flow i de cerebrale blodkar. Imidlertid medførte den øgede blodgennemstrømning af tidligere iskæmiske områder, at patienten udviklede reperfusionssyndrom. Det intrakranielle tryk steg voldsomt trods tung sedation med bl.a. propofol. På tiendedagen tilkom der propofolinfusionssyndrom (PRIS), en sjælden komplikation i forbindelse med langvarig propofolindgift. PRIS er karakteriseret ved rbdomyolyse og akut nyresvigt. På elvtedagen konstateredes der ophævet cerebralt blodflow ved en opløbsarteriografi, hvorefter aktiv behandling blev indstillet. Efter ønske fra de pårørende gennemgik patienten et organdonationsforløb.

FIGUR 1

Adrenalins og noradrenalins virkning via stimulation på α_1 , α_2 og β -adrenerge receptorer, der afkobler fra de respektive G-proteiner.



ATP = adenosintrifosfat; cAMP = cyklisk adenosinmonofosfat; DAG = diacylglycerol;
IP₃ = inositoltrifosfat; PIP₂ = fosfatidylinositolbisfosfat.

DISKUSSION

Denne sygehistorie er bemærkelsesværdig ved, at patienten efter få dages behandling udviklede komplet takyfylaksi over for stoffer med agonistisk effekt på adrenerge alfa-1-receptorer (**Figur 1**). Af patientens journal fremgår det, at der vedvarende blev øget i noradrenalin dosering trods udebleven effekt, og som konsekvens heraf lå doseringen af noradrenalin uhensigtsmæssigt højt over flere dage, hvilket medførte udvikling af takyfylaksi.

Massiv stimulation af alfa-1-receptorerne medfører en desensibilisering. Mekanismerne bag dette fænomen er bl.a.: 1) afkobling af receptoren fra det tilhørende G-protein, 2) endocytose, 3) øget nedbrydning af receptoren og 4) receptornedregulering på mRNA-niveau [1-3]. Når desensibilisering kun vedrører den type receptor, som overstimuleres, kaldes den homolog. Heterolog desensibilisering er en proces, hvor vedvarende stimulation fra én agonist fører til, at desensibilisering også omfatter andre ikke-stimulerede receptorer på samme celle. Det sidste synes at have været tilfældet hos patienten i sygehistorien.

At disse effekter på receptorerne synes at være klinisk fuldt reversible efter 48 timers behandlingspause er bemærkelsesværdigt.

Det er en klinisk erfaring hos mange læger på intensivafdelinger, at visse patienter kan miste respons på vasopressorer, men litteraturen herom er yderst sparsom.

Takyfylaksi udvikles ved vedvarende stimulation af receptorerne. Jo højere dosis, des større risiko for takyfylaksi. Budskabet her er, at det også er gældende for noradrenalin. Spørgsmålet er, om det kan forebygges ved f.eks. hyppige vurderinger af dosis og respons.

SUMMARY

Josefine Thomsen & Ulrik Sprogøe:

Complete tachyphylaxis for vasopressin in a patient with subarachnoid haemorrhage

Ugeskr Læger 2019;181:V01180050

In this case report, we present a 28-year-old woman who was admitted to a neuro-intensive care unit with subarachnoid haemorrhage. She was intubated and haemodynamically unstable. Over five days the need for norepinephrine reached the level of 1.2 µg/kg/min to insure a sufficient cerebral perfusion pressure. Epinephrine and vasopressin were without effect in raising the blood pressure. On suspicion of tachyphylaxis the norepinephrine infusion was stopped, and no decline in blood pressure was observed. After two days without use of any vasopressor agents, the efficacy of norepinephrine returned to normal.



KORRESPONDANCE: Josefine Thomsen. E-mail: josefine.thomsen@rsyd.dk

ANTAGET: 13. december 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 11. februar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Sonja Winkelmann Thomsen takkes for tegning.

LITTERATUR

1. Heck DA, Bylund DB. Mechanism of down-regulation of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:1219-27.
2. Akinaga J, Lima V, Kiguti LR et al. Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of α 1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxymetazoline. *Mol Pharmacol* 2013;83:870-81.
3. García-Sáinz JA, Vázquez-Prado J, del Carmen Medina L. Alpha 1-adrenoceptors: function and phosphorylation. *Eur J Pharmacol* 2000;389:1-12.