

アンギオテンシンⅡは 血管拡張性ショックに有用か？

聖マリアンナ医科大学 救急医学

井桁龍平

Journal Club

2017.7.18

本日の文献

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock

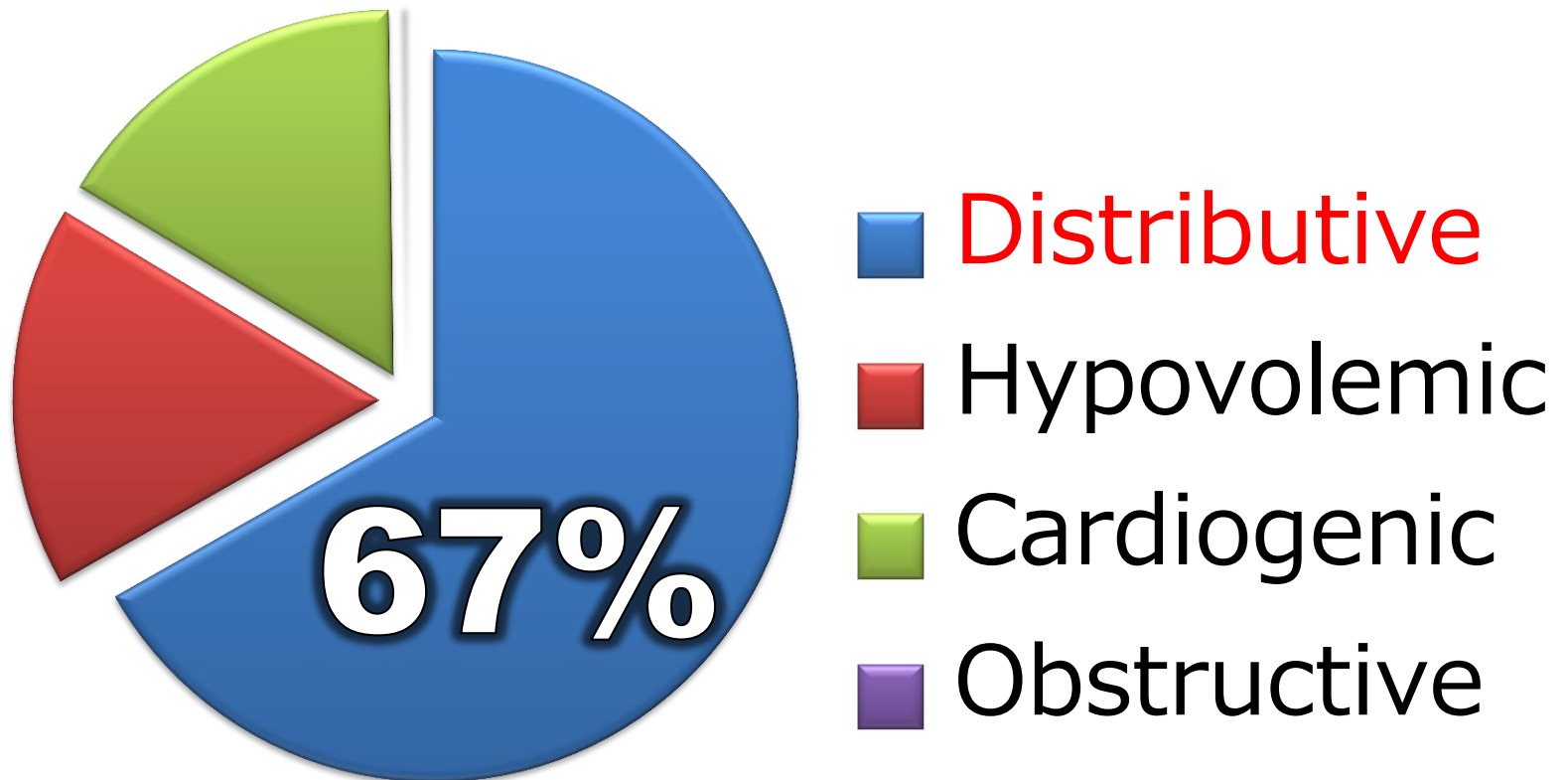
Ashish Khanna, M.D., Shane W. English, M.D., Xueyuan S. Wang, M.D.,
Kealy Ham, M.D., James Tumlin, M.D., Harold Szerlip, M.D.,
Laurence W. Busse, M.D., Laith Altaweel, M.D.,
Timothy E. Albertson, M.D., M.P.H., Ph.D., Caleb Mackey, M.D.,
Michael T. McCurdy, M.D., David W. Boldt, M.D., Stefan Chock, M.D.,
Paul J. Young, M.B., Ch.B., Ph.D., Kenneth Krell, M.D.,
Richard G. Wunderink, M.D., Marlies Ostermann, M.D., Ph.D.,
Raghavan Murugan, M.D., Michelle N. Gong, M.D., Rakshit Panwar, M.D.,
Johanna Hästbacka, M.D., Ph.D., Raphael Favory, M.D., Ph.D.,
Balasubramanian Venkatesh, M.D., B. Taylor Thompson, M.D.,
Rinaldo Bellomo, M.D., Jeffrey Jensen, B.S., Stew Kroll, M.A.,
Lakhmir S. Chawla, M.D., George F. Tidmarsh, M.D., Ph.D.,
and Adam M. Deane, M.D., for the ATHOS-3 Investigators*

N Engl J Med. 2017
May 21.doi:10.1056
PMID: 28528561

Vasodilatory shock

- 血管拡張性ショックはショックの中でも最多である

N Engl J Med 2010; 362: 779-89.



Vasodilatory shock

- 高容量の昇圧薬を使用しても血圧の上がない重症患者の死亡率は40～60%にも及ぶ

Emerg Med Clin N Am 32 (2014) 747–758

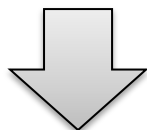
- 高容量のカテコラミンはたこつぼ型心筋症、頻脈性不整脈など有害事象を起こす可能性がある

JAMA 2013,310:1683–1691

Septic shockに対する昇圧薬の使用

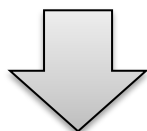
ノルエピネフリン
35~90 μ g/min

MAP65mmHgを保つために調整

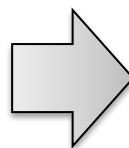


バソプレシン
0.03U/min

※洞性徐脈→DOA考慮
※NAd、Adで頻脈性不整脈
→フェニレフリン考慮



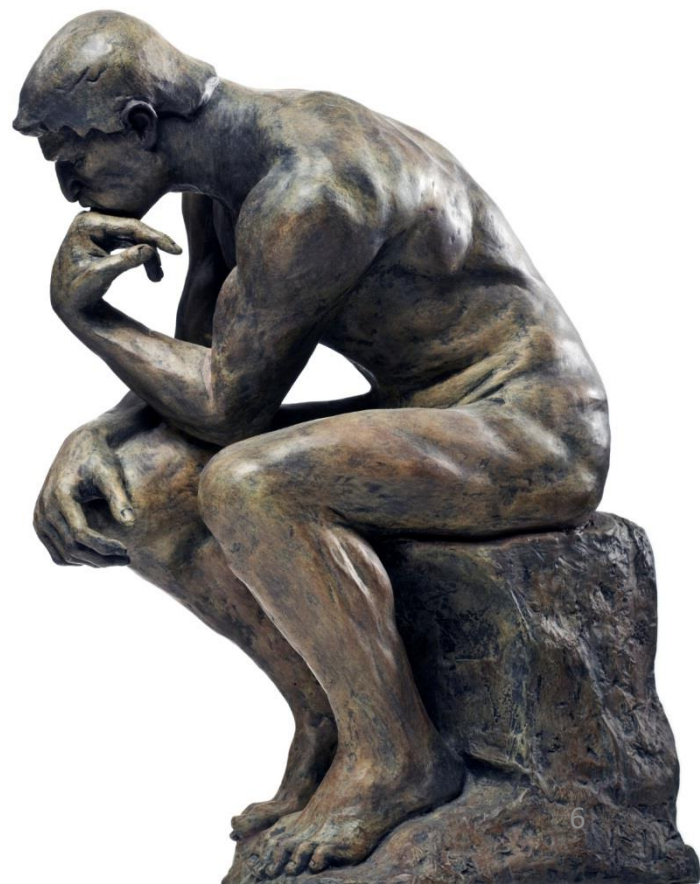
アドレナリン
25~50 μ g/min



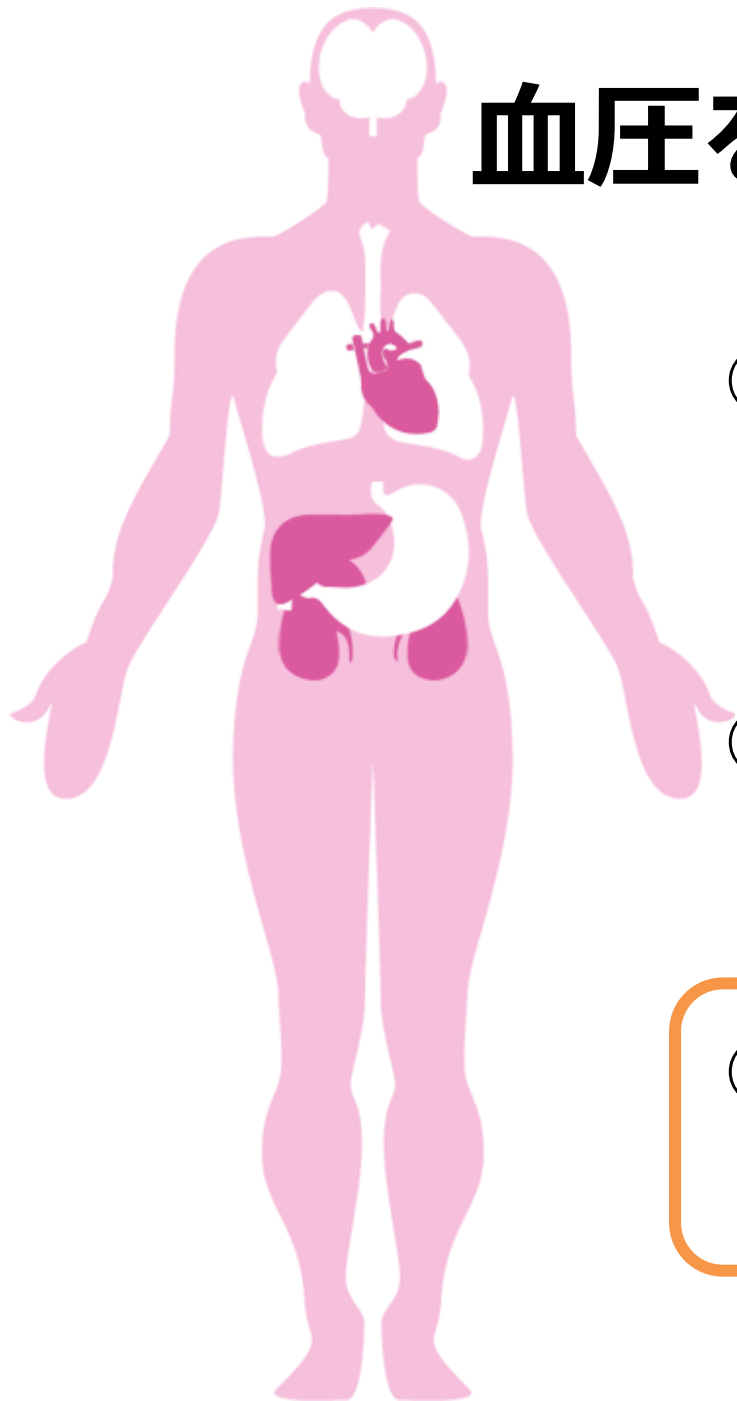
フェニレフリン
200~300 μ g/min

カテコラミンも上げられない...
バソプレシンも使ってる...
しかし依然ショック...

他に手はないのか？



血圧を上げる3つの仕組み



①交感神経系

ノルアドレナリン(NAd)、アドレナリン(Ad)
ドパミン(DOA)、ドブタミン(DOB)
フェニレフリン

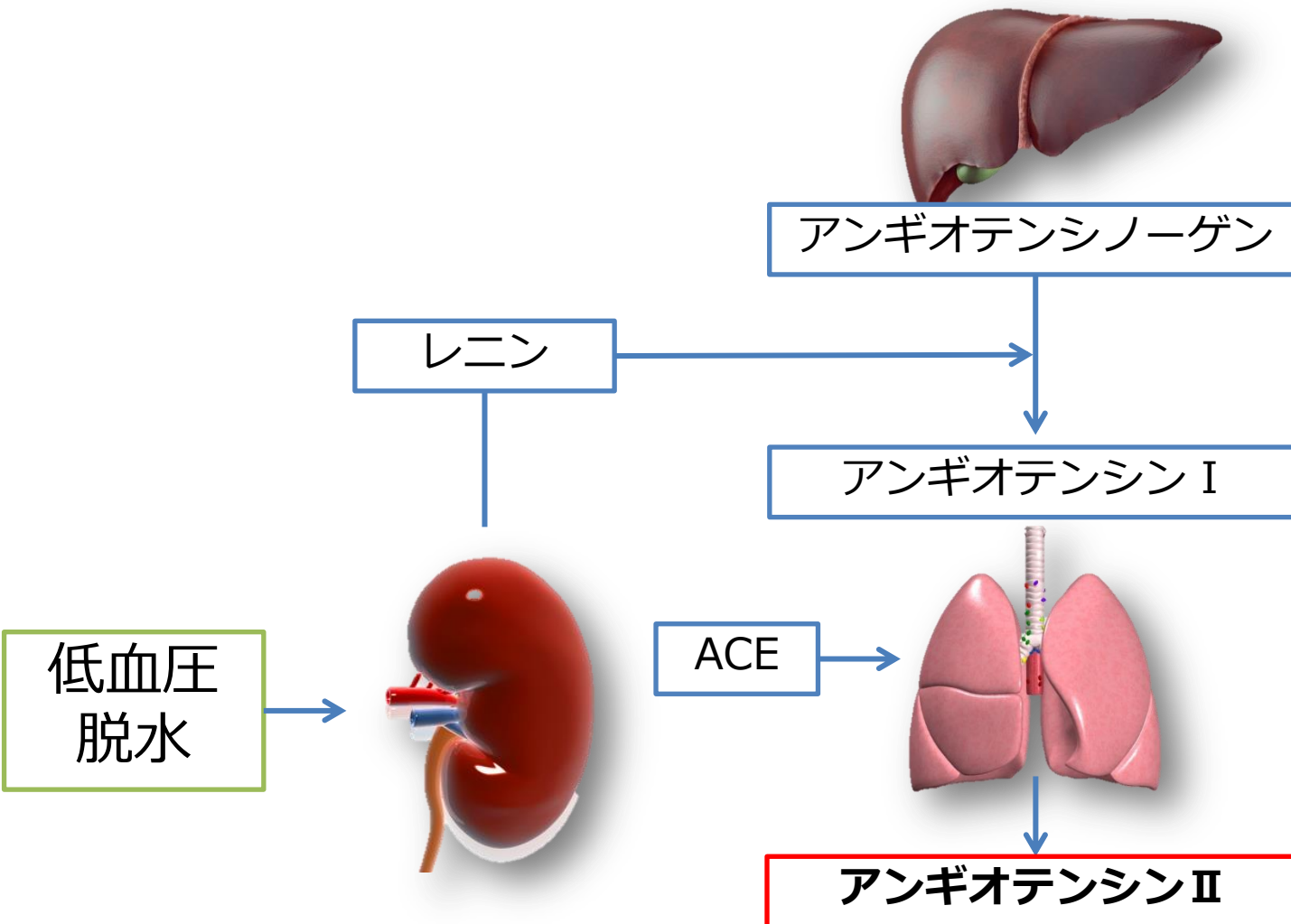
②アルギニン-バソプレシン系

バソプレシン(AVP)

③レニン-アンギオテンシン系

アンギオテンシンⅡ(ATⅡ)

レニン－アンギオテンシン系



アンギオテンシンⅡ

大部分は
AT1受容体

AT1受容体

血管収縮
Na貯留

血管平滑筋収縮

AT1受容体

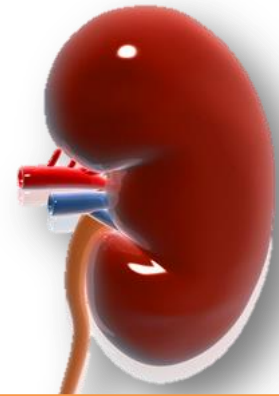
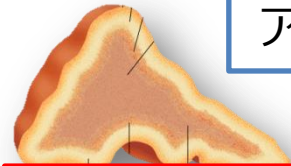
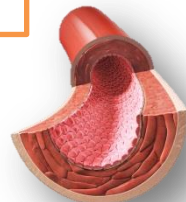
AT2受容体

血管拡張
Na利尿
(AT I に拮抗)

アルドステロン

Na再吸収

血圧上昇



Clinical question

血管拡張性ショックに
アンギオテンシンⅡは
有用か？



RESEARCH

Open Access

Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study

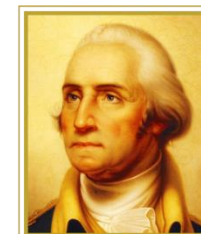
Lakhmir S Chawla^{1,3*}, Laurence Busse², Ermira Brasha-Mitchell³, Danielle Davison³, Jacqueline Honiq³, Ziyad Alotaibi⁴ and Michael G Seneff³

ATHOS-1

単施設二重盲検無作為化プラセボ比較試験
N=20

P	distributive shock cardiovascular SOFA=4
I	AT II 群(10)
C	Placebo群(10)
O	MAP65mmHg保つためのNAd必要量

DOB>15y
Ad>0.1y
NAd>0.1y



THE GEORGE
WASHINGTON
UNIVERSITY
WASHINGTON DC

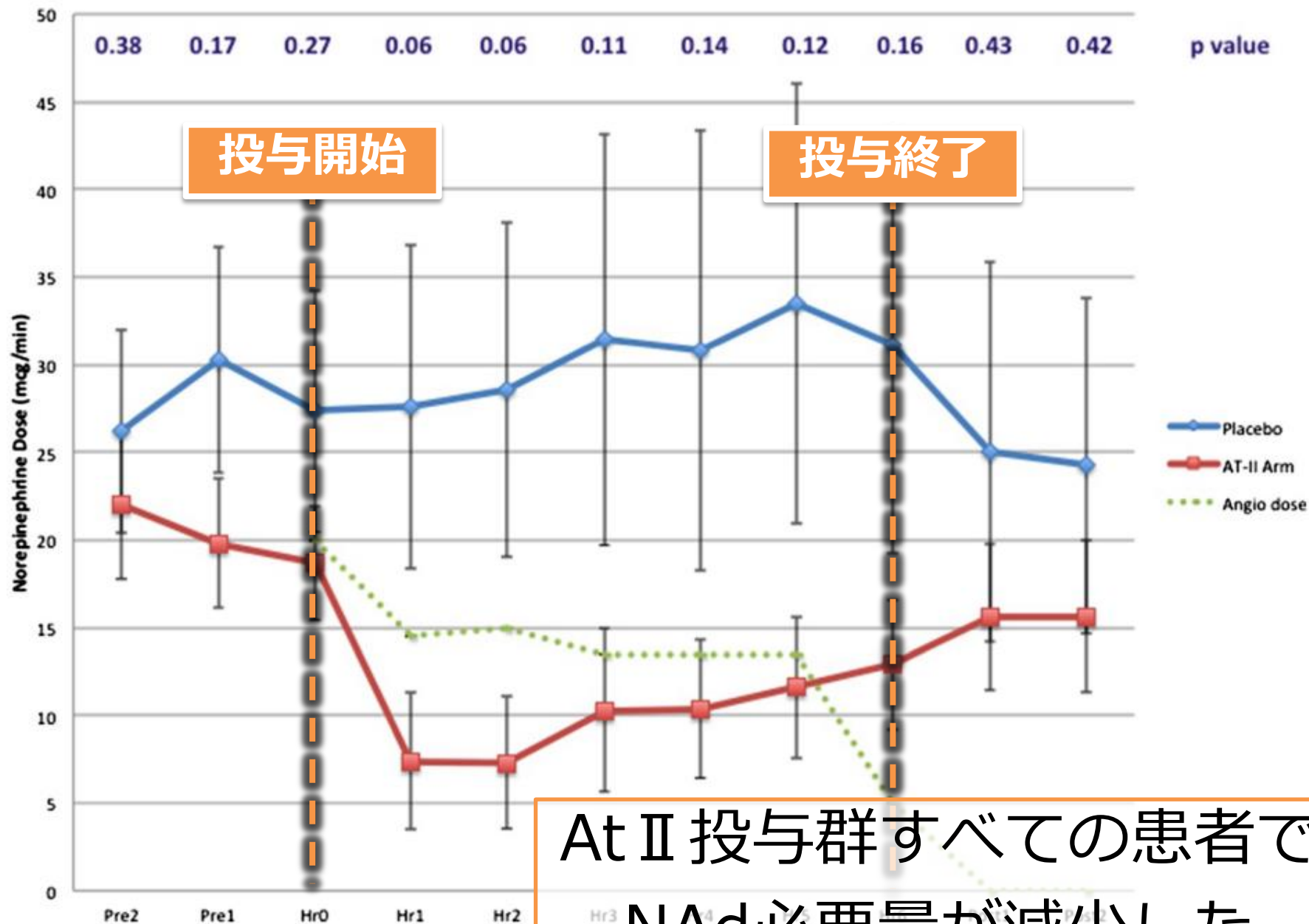


Figure 3 Changes in norepinephrine dose with concurrent

At II 投与群すべての患者で
NAd必要量が減少した

本日の文献

ATHOS-3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock

Ashish Khanna, M.D., Shane W. English, M.D., Xueyuan S. Wang, M.D.,
Kealy Ham, M.D., James Tumlin, M.D., Harold Szerlip, M.D.,
Laurence W. Busse, M.D., Laith Altaweel, M.D.,
Timothy E. Albertson, M.D., M.P.H., Ph.D., Caleb Mackey, M.D.,
Michael T. McCurdy, M.D., David W. Boldt, M.D., Stefan Chock, M.D.,
Paul J. Young, M.B., Ch.B., Ph.D., Kenneth Krell, M.D.,
Richard G. Wunderink, M.D., Marlies Ostermann, M.D., Ph.D.,
Raghavan Murugan, M.D., Michelle N. Gong, M.D., Rakshit Panwar, M.D.,
Johanna Hästbacka, M.D., Ph.D., Raphael Favory, M.D., Ph.D.,
Balasubramanian Venkatesh, M.D., B. Taylor Thompson, M.D.,
Rinaldo Bellomo, M.D., Jeffrey Jensen, B.S., Stew Kroll, M.A.,
Lakhmir S. Chawla, M.D., George F. Tidmarsh, M.D., Ph.D.,
and Adam M. Deane, M.D., for the ATHOS-3 Investigators*

N Engl J Med. 2017
May 21.doi:10.1056
PMID: 28528561



本論文の概要

多施設無作為二重盲検プラセボ比較試験

phase-3 Angiotensin II for Treatment of High-Output Shock(ATHOS-3)

P	血管拡張性ショックでNAd0.2γ(もしくは同等の昇圧剤)以上使用している患者
I	アンギオテンシンⅡ群
C	プラセボ群
O	Primary : MAP75mmHg以上もしくは 元の血圧から10mmHg以上の上昇 Secondary : baselineと48時間後のcardiovascular SOFA total SOFAの変化 有害事象発生率、7日・28日死亡率

Methods

研究デザイン

- International multicenter(9ヶ国、ICU75施設)
- 無作為二重盲検、プラセボ比較試験
- La Jolla Pharmaceutical Companyがスポンサー
- データは開発業務受託機関と調査者によって収集され、スポンサーによって解析された

Patients

- 最低でも25ml/kg以上初期輸液していて
高容量の昇圧薬_(後述)を使用している
- 18歳以上
- CV、Aライン、尿カテが入っている
- 患者もしくは法的代理人に同意を得ている

Vasodilatory shockの定義

- Cardiac index $> 2.3 \text{ L/min/m}^2$
もしくは
- $\text{ScvO}_2 > 70\%$ かつ $\text{CVP} > 8 \text{ mmHg}$

上記を満たし

- MAP が $55 \sim 70 \text{ mmHg}$

High-dose vasopressorsの定義

- ノルアドレナリン(NAd)が**0.2 μ g以上**
もしくは
- それと同等の昇圧薬を使用
- 上記が6時間以上、48時間以内持続している

Table S1. Conversion to Norepinephrine Equivalent

Drug	Dose	Norepinephrine equivalent
Epinephrine ^a	0.1 μ g/kg/min	0.1 μ g/kg/min
Norepinephrine ^a	0.1 μ g/kg/min	0.1 μ g/kg/min
Dopamine ^a	15 μ g/kg/min	0.1 μ g/kg/min
Phenylephrine ^b	1.0 μ g/kg/min	0.1 μ g/kg/min
Vasopressin	0.04 U/min	0.1 μ g/kg/min

Exclusion criteria

- 18歳未満
- 体表面積20%を超える熱傷
- Cardiovascular SOFA $\leq$ 3
- Interventionが必要なACS
- VA ECMO
- 肝不全(MELD score $\geq$ 30)
- 喘息既往、最近気管支攣縮で気管支拡張薬の吸入を受けた
- 急性腸管虚血、もしくはその既往
- 大動脈解離/腹部大動脈瘤がある、もしくはその既往
- ヒドロコルチゾン500mg/日以上使用中
- レイノー症状、全身性硬化症、血管攣縮性疾患
- 生存期間が12時間未満と予想される場合
- 活動性出血、かつRCC輸血が4単位以上要すると予想される場合
- 活動性出血、かつHb $<$ 7g/dLもしくは何らかの理由で血液サンプリングが禁忌
- 好中球絶対数が $<$ 1000cells/mm³
- マンニトールアレルギー
- 他の研究に加入中
- 妊婦

Treatment assignment

- 1 : 1に割り当て
- 無作為化はcentral Web-based systemを使用
- MAPとAPACHE II で階層化
MAPが65mmHg未満or以上
APACHE II scoreが30以下、31-40、41以上
- 薬を詰める人は非盲検だがその他は盲検化

Study drug

合成ヒトアンギオテンシンⅡ製剤(LJPC-501)

アミノ酸配列はヒトの自然なものと同様
冷蔵保存、1年は保存できる

Clinical regimen①

開始～3時間

- ① 治療開始前30分、15分、0分にベースラインの血圧を測定
- ② 初期投与量は0.02 μ
- ③ 投与後3時間でMAP 75mmHgを保つように容量を調整する
- ④ その間元の昇圧薬は安全のため以外には調整しない(ベースを増やした場合は反応なしと判断)
- ⑤ Max投与量は0.2 μ

Clinical regimen①

開始~3時間

この投与プロトコルを順守

Table S2. Titration Schema: Hour 0 Through Hour 3 (binding)

Current MAP mm Hg	Initial Study Drug Dose ng/kg/min	Study Drug Titration Interval min	Study Drug Dose Titration ng/kg/min	Study Drug Maximal Dose ng/kg/min	Study Drug Minimal Dose ng/kg/min
≤ 59	20	5	Increase to 80 ^a then by increments of 20	200	2.5
60-74	20	15	Increase by 10	200	2.5
75-84	N/A	15	Maintain dose	200	2.5
≥ 85	N/A	5	Decrease by 10 ^b	200	2.5 ^c

^a Dosing may be modified by consensus opinion of the data safety monitoring board to as low as 60 ng/kg/min and as high as 120 ng/kg/min if deemed necessary for safety purposes.

^b Once a dose of 10 ng/kg/min has been reached, study drug may be further reduced by halving each titration until the minimum dose is achieved.

^c Dosing may be modified to as low as 1.25 ng/kg/min for those patients considered “hyper-responders”, i.e., MAP remains ≥85 mmHg despite discontinuation of vasopressin and all catecholamines.

N/A, not applicable (such patients are not eligible for study participation); MAP, mean arterial pressure.

Clinical regimen②

2時間45分~3時間15分

Primary outcomeとして

- ・ 2時間45分
- ・ 3時間
- ・ 3時間15分

の三点で血圧を測定する

Clinical regimen③

3時間15分~48時間

AT II /Placeboは0.00125~0.04 μ g/kg/minの範囲で調整
 他の昇圧薬も同様に調整可
 この過程は非盲検

Table S3. Titration Schema: Hour 3 Through Hour 48 (non-binding)

Current MAP	Study Drug Titration Interval	Study Drug Dose Titration	Study Drug Maximal Dose	Study Drug Minimal Dose
mm Hg	min	ng/kg/min	ng/kg/min	ng/kg/min
≤ 59	5	Increase to 40	40	2.5
60-64	15	Increase by 10	40	2.5
65-70	15	Maintain dose ^a	40	2.5
≥ 70	15	Decrease by 10 ^b	40	2.5 ^c

^a If the sum of the norepinephrine + epinephrine dose is ≥ 0.03 but $< 0.1 \mu\text{g/kg/min}$, study drug dose should be maintained.

^b If vasopressin is being used, vasopressin should be weaned off first. Then, titrate standard-of-care vasopressors until the sum of the norepinephrine + epinephrine dose is as low as $0.03 \mu\text{g/kg/min}$.

^c Dosing may be modified to as low as 1.25 ng/kg/min for those patients considered “hyper-responders”, i.e., MAP remains $\geq 70 \text{ mmHg}$ despite discontinuation of vasopressin and reduction of sum norepinephrine + epinephrine dose to as low as $0.03 \mu\text{g/kg/min}$.

Clinical regimen④

48時間以降

- ① AT II /Placeboはテーパリングする
- ② もしベースの昇圧薬の必要量が0.1 μ 以上になるようなら、AT II /Placeboの投与を最大7日まで延長してよい
- ③ 中止して3時間以上たつなら再開しない

Clinical regimen

まとめ

0~3:15

3:15~48hr

48hr~

Baseline固定
AT II / Placeboで調整

全ての薬剤調整可

AT II / Placeboを
テーパリング

Primary outcome

- 3時間でのMAPの反応
- 反応とはMAPが75mmHg以上、もしくはベースラインから10mmHg上昇(ベースの昇圧薬の増加なしで)
- 投与後MAPを2時間45分、3時間、3時間15分で3ポイント測定して平均する

Secondary outcome

ベースラインから48時間後の

- cardiovascular SOFAの変化(0-4)
- total SOFAの変化(0-20)
- 重篤な副作用、副作用に伴う薬剤の中止
- 7日死亡率、28日死亡率

Sample size

- Primary endpointの到達率をPlacebo群で40%、AT II 群で60%と仮定しサンプルサイズを算定($ARR=20\%$)
- α エラー=0.05、Power=0.9
- サンプルサイズは各群**150人**に決定

Statistical analysis

- Primary efficacy analysisは全ての患者を対象としてITT解析を施行
- データ消失した患者は治療失敗群として登録
- 両側検定であり、 α 値 <0.05 を有意とした
- 連続変数、順序変数にはWilcoxon順位和検定もしくは分散解析を用いた
- 離散変数には χ^2 乗検定かFisher正確検定を用いた
- 統計ソフトはSAS version9を使用

Statistical analysis

- Primary outcomeについて、
BaselineのMAP、APACHE II score
無作為化6時間前のバソプレシン使用・昇圧薬の量
でロジスティック回帰分析を行った

Results

Patients

**2015年5月~2017年1月
9カ国のICU75施設**

404 Patients were assessed for eligibility

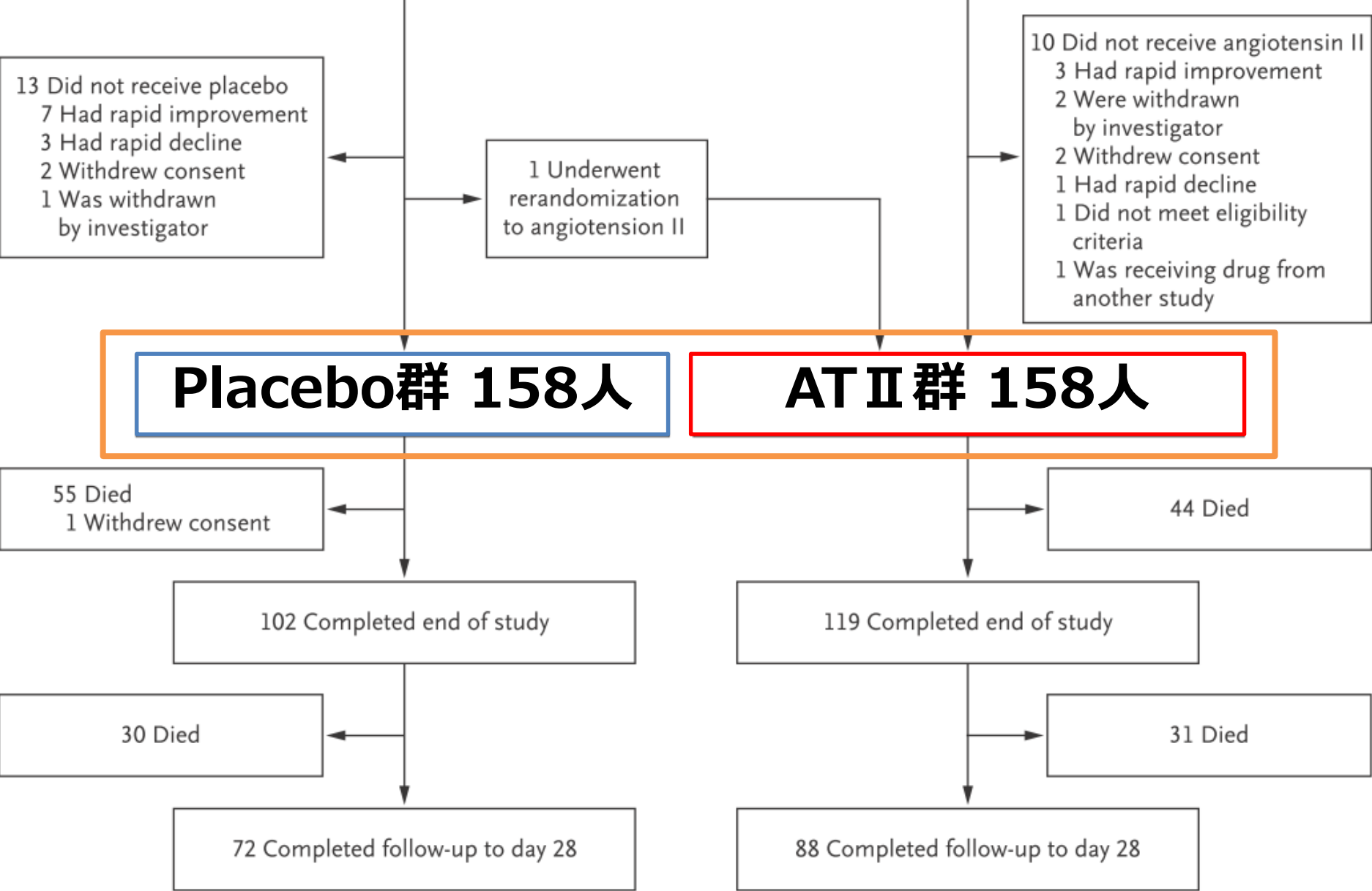
60 Were excluded
54 Did not meet eligibility criteria
3 Withdrew consent
1 Died
1 Moved to comfort care
1 Had unknown reason

344 Underwent randomization
and were included in the intention-to-treat population

**344人を無作為化し
各群172人に割り当て**

172 Were assigned to receive placebo

172 Were assigned to receive
angiotensin II



Baseline Characteristics①

両群で差はない

Table 1. Demographic and Baseline Disease Characteristics.*

Characteristic	Angiotensin II (N = 163)	Placebo (N = 158)	All Patients (N = 321)
Age			
Median (IQR) — yr	63 (52–75)	65 (53–75)	64 (52–75)
≥65 yr — no. (%)	73 (44.8)	81 (51.3)	154 (48.0)
≥75 yr — no. (%)	41 (25.2)	42 (26.6)	83 (25.9)
Male sex — no. (%)	92 (56.4)	103 (65.2)	195 (60.7)
Geographic region — no. (%)			
United States or Canada	116 (71.2)	120 (75.9)	236 (73.5)
Europe	19 (11.7)	14 (8.9)	33 (10.3)
Australia or New Zealand	28 (17.2)	24 (15.2)	52 (16.2)
BMI ≥30 — no./total no. (%)†	69/161 (42.9)	71/155 (45.8)	140/316 (44.3)
Mean arterial pressure			
Median (IQR) — mm Hg	66.3 (63.7–69.0)	66.3 (63.0–68.3)	66.3 (63.7–68.7)
<65 mm Hg — no. (%)	52 (31.9)	50 (31.6)	102 (31.8)
APACHE II score‡			
Median (IQR)	27 (22–33)	29 (22–34)	28 (22–33)
Distribution — no. (%)			
≤30	105 (64.4)	93 (58.9)	198 (61.7)
31–40	50 (30.7)	54 (34.2)	104 (32.4)
≥41	8 (4.9)	11 (7.0)	19 (5.9)

平均年齢は65歳
男性が60%
BMI≥30の肥満は44.3%

APACHE II scoreは
平均**28点**
30点以上が60%以上

Baseline Characteristics②

両群で差はない

Characteristic	Angiotensin II (N = 163)	Placebo (N = 158)	All Patients (N = 321)
Albumin			
Median (IQR) — g/dl	2.2 (1.8–2.7)	2.4 (1.9–2.8)	2.3 (1.8–2.7)
<2.5 g/dl — no./total no. (%)	103/154 (66.9)	89/156 (57.1)	192/310 (61.9)
ScvO ₂			
Median (IQR) — %	76.9 (73.0–82.8)	77.0 (72.5–82.0)	77.0 (72.9–82.2)
Data missing — no.	43	41	84
Central venous pressure			
Median (IQR) — mm Hg	13 (10–15)	12 (10–16)	12 (10–15)
Data missing — no.	37	35	72
Cardiac index			
Median (IQR) — liters/min/m ²	3.0 (2.6–3.8)	3.2 (2.7–3.9)	3.1 (2.6–3.8)
Data missing — no.	94	85	179
Median MELD score (IQR)‡	21 (15–25)	23 (17–26)	22 (16–26)
Cause of shock — no. (%)			
Sepsis	127 (77.9)	132 (83.5)	259 (80.7)
Other, potentially sepsis	20 (12.3)	11 (7.0)	31 (9.7)
Pancreatitis	0	2 (1.3)	2 (0.6)
Postoperative vasoplegia	10 (6.1)	9 (5.7)	19 (5.9)
Multifactorial	6 (3.7)	4 (2.5)	10 (3.1)
Exposure to ACE inhibitors — no. (%)	15 (9.2)	15 (9.5)	30 (9.3)
Exposure to ARBs — no. (%)	11 (6.7)	11 (7.0)	22 (6.9)

ScvO₂は平均77%
Cardiac indexは3.1
MELD score平均は22点

80.7%がSeptic shock
疑いを含めると90.4%

Baseline Characteristics③

両群で差はない

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Angiotensin II (N = 163)	Placebo (N = 158)	All Patients (N = 321)
Finding of ARDS on chest radiography — no./total no. (%)	40/162 (24.7)	51/158 (32.3)	91/320 (28.4)
Vasopressin use during 6 hr before randomization — no. (%)	113 (69.3)	111 (70.3)	224 (69.8)
Vasopressor dose — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ¶			
Median (IQR)	0.33 (0.23–0.56)	0.34 (0.23–0.56)	0.34 (0.23–0.56)
Distribution — no. (%)			
<0.35	83 (50.9)	83 (52.5)	166 (51.7)
≥ 0.35 to <0.50	34 (20.9)	27 (17.1)	61 (19.0)
≥ 0.50	46 (28.2)	48 (30.4)	94 (29.3)

ARDS合併が30%程度
バソプレシン併用が70%
平均の昇圧剤量(NAd換算)は0.34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Baseline Laboratory Parameters①

Table S7. Baseline Laboratory Parameters

Parameter	Angiotensin II N=163	Placebo N=158	All Patients N=321
White blood cells			
Median (range) 10 ⁹ /L	16.5 (1.7 – 117.1)	17.4 (0.6 – 256.9)	17.2 (0.6 – 256.9)
Missing data, n	1	0	1
Hemoglobin ^a			
Median (range) g/dL	10.1 (6.5 – 17.1)	9.2 (5.1 – 15.5)	9.8 (5.1 – 17.1)
Missing data, n	1	0	1
Hematocrit ^b			
Median (range) percent	30.5 (20.2 – 54.3)	28.2 (15.7 – 47.0)	29.9 (15.7 – 54.3)
Missing data, n	1	0	1
Platelets			
Median (range) 10 ⁹ /L	145.0 (19 – 503)	150.5 (11 – 541)	147.0 (11 – 541)
Missing data, n	1	0	1
Sodium			
Median (range) mEq/L	138.0 (121 – 153)	139.0 (128 – 156)	138.0 (121 – 156)
Missing data, n	1	0	1
Potassium			
Median (range) mEq/L	4.2 (2.7 – 6.7)	4.3 (3.1 – 6.9)	4.2 (2.7 – 6.9)
Missing data, n	1	0	1
Chloride			
Median (range) mEq/L	104 (85 – 126)	104 (86 – 121)	104 (85 – 126)
Missing data, n	2	2	4
Bicarbonate			
Median (range) mEq/L	19 (6 – 37)	19 (8 – 36)	19 (6 – 37)
Missing data, n	7	7	14
Blood urea nitrogen			
Median (range) mg/dL	24.0 (1.3 – 170)	26.8 (4.1 – 115)	24.6 (1.3 – 170)
Missing data, n	2	0	2
Creatinine			
Median (range) mg/dL	2.0 (0.4 – 11.9)	2.2 (0.4 – 8.8)	2.1 (0.4 – 11.9)

全患者平均

WBC 17200/L

Hb 9.8g/dL

Plt 14万/L

Na 138/ K 4.2

Cl 104/ HCO₃ 19

BUN/Cr 24.6/2.1

両群で差はない

Baseline Laboratory Parameters①

Table S7. Baseline Laboratory Parameters

Parameter	Angiotensin II N=163	Placebo N=158	All Patients N=321
Glucose			
Median (range) mg/dL	129.7 (21 – 568)	140.6 (42 – 371)	138.8 (21 – 568)
Missing data, n	7	6	13
pH			
Median (Q1 – Q3)	7.31 (7.25 – 7.37)	7.32 (7.25 – 7.40)	7.32 (7.25 – 7.38)
PCO2			
Median (Q1 – Q3) mmHg	38 (31 – 45)	37 (32 – 43)	37 (32 – 44)
PO2			
Median (Q1 – Q3) mmHg	89 (76 – 112)	86 (76 – 109)	88 (76 – 111)
FiO2			
Median (Q1 – Q3) %	45 (35 – 60)	44.5 (35 – 60)	45 (35 – 60)
Angiotensin I			
Median (range) pg/mL	260 (10.5 – 9180)	230 (10.5 – 4500)	246 (10.5 – 9180)
Missing data, n	12	14	26
Angiotensin II			
Median (range) pg/mL	105 (10.5 – 3340)	68 (10.5 – 2740)	81 (10.5 – 3340)
Missing data, n	12	15	27
Urine output			
Median (range) mL/hr	23.0 (0.0 – 339)	19.2 (0.0 – 1750)	20.0 (0.0 – 1750)
Missing data, n	1	1	2

全患者平均

pH 7.32

pCO2 37/pO2 88

FiO2 45%

両群で差はない

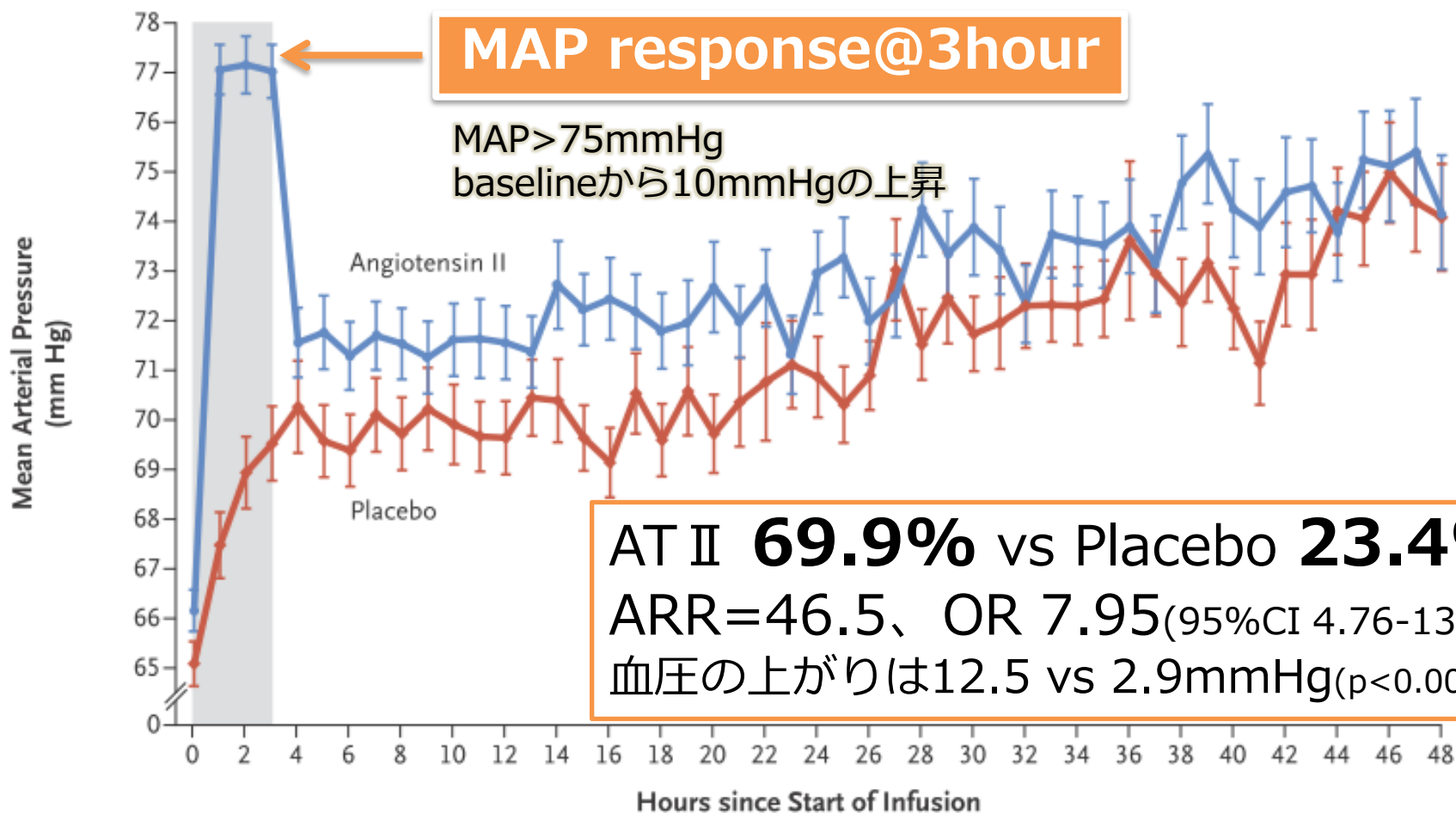
Primary/Secondary End point

Table 2. Primary and Secondary End Points.*

End Point	Angiotensin II (N=163)	Placebo (N=158)	Odds or Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy end point: MAP response at hour 3 — no. (%)†	114 (69.9)	37 (23.4)	Odds ratio, 7.95 (4.76–13.3)	<0.001
Secondary efficacy end points				
Mean change in cardiovascular SOFA score at hour 48‡	–1.75±1.77	–1.28±1.65		0.01
Mean change in total SOFA score at hour 48§	1.05±5.50	1.04±5.34		0.49
Additional end points				
Mean change in norepinephrine-equivalent dose from baseline to hour 3¶	–0.03±0.10	0.03±0.23		<0.001
All-cause mortality at day 7 — no. (%)	47 (29)	55 (35)	Hazard ratio, 0.78 (0.53–1.16)	0.22
All-cause mortality at day 28 — no. (%)	75 (46)	85 (54)	Hazard ratio, 0.78 (0.57–1.07)	0.12

AT II / Placebo投与後のMAPの反応

A Mean Arterial Pressure over Time



AT II **69.9%** vs Placebo **23.4%**
 ARR=46.5、OR 7.95(95%CI 4.76-13.3)
 血圧の上がり率は12.5 vs 2.9 mmHg ($p < 0.001$)

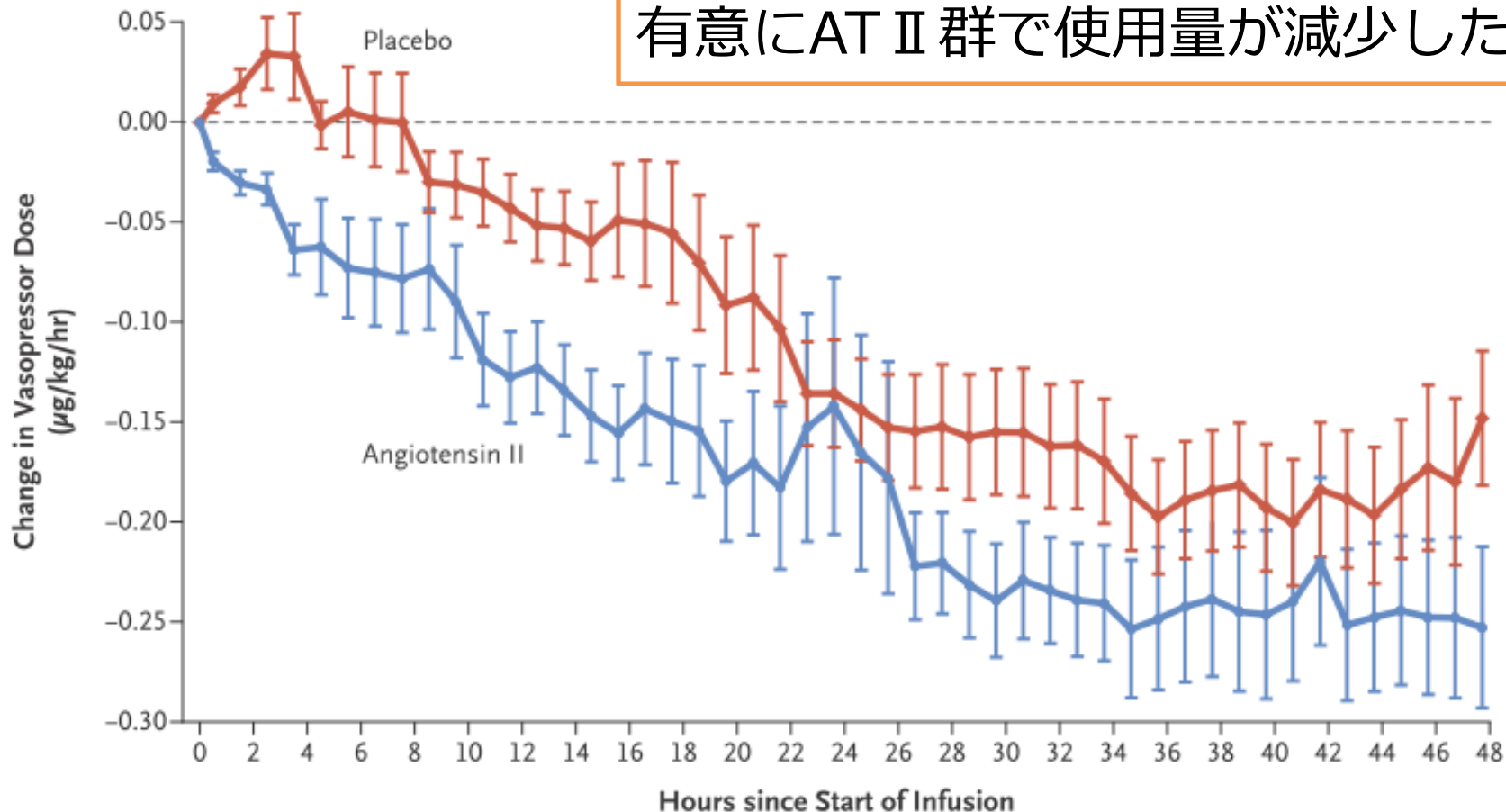
No. at Risk

Angiotensin II	163	163	159	157	156	152	153	149	150	149	148	149	148	143	140	141	139	139	136	138	136	132	129	128	123
Placebo	158	158	157	153	150	148	145	145	143	143	139	136	136	133	130	131	127	132	125	126	128	122	122	119	112

Baselineの昇圧薬の変化

B Change from Baseline in Dose of Vasopressors

AT II -0.03 ± 0.10 vs Placebo 0.03 ± 0.23
有意にAT II 群で使用量が減少した

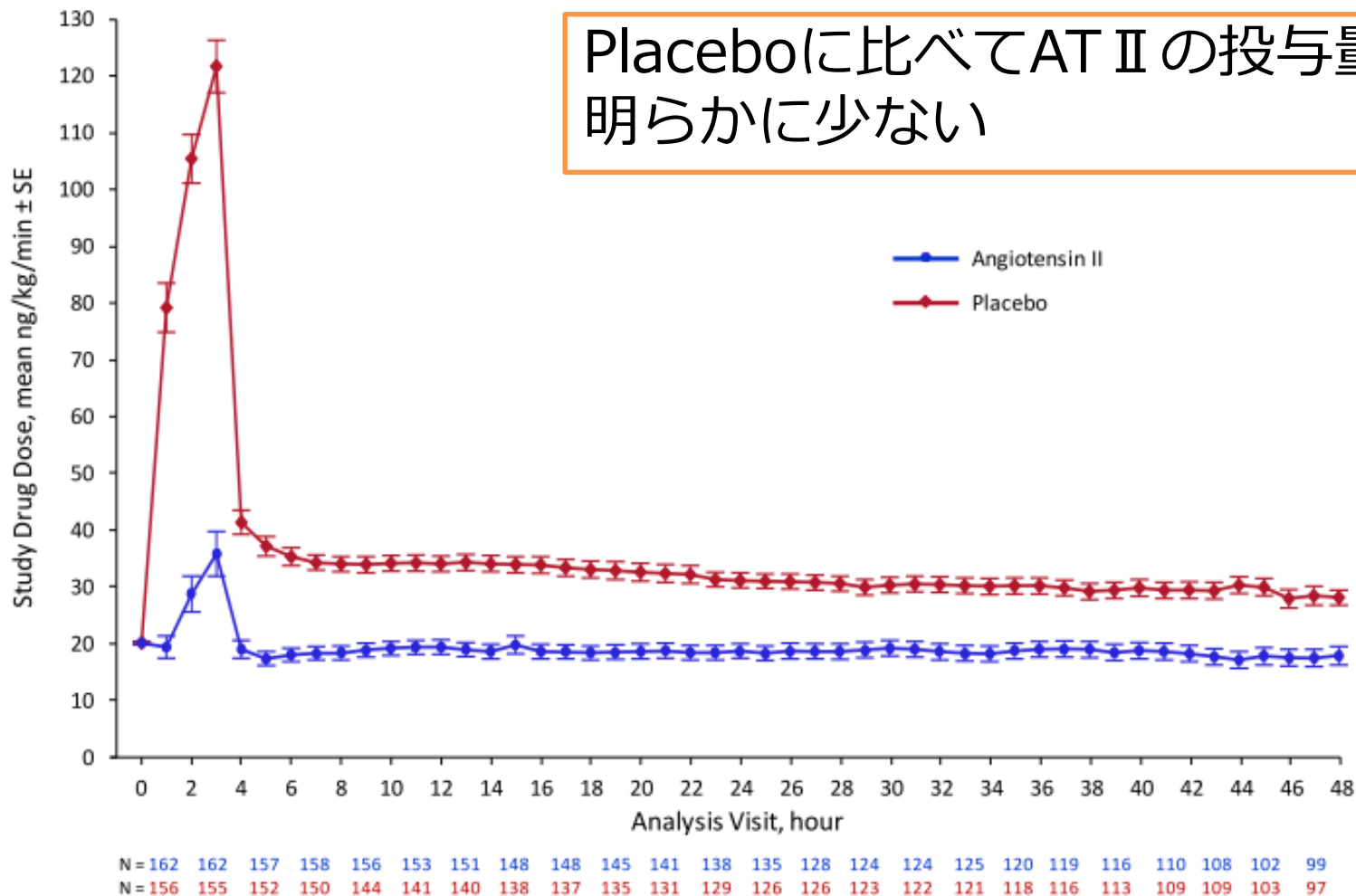


No. at Risk

Angiotensin II	161	160	154	151	151	143	141	136	130	125	120	115	112	106	101	100	99	95	93	89	87	84	78	72	
Placebo	158	157	155	152	148	145	145	141	136	133	131	128	122	122	122	120	121	115	110	106	102	99	88	84	

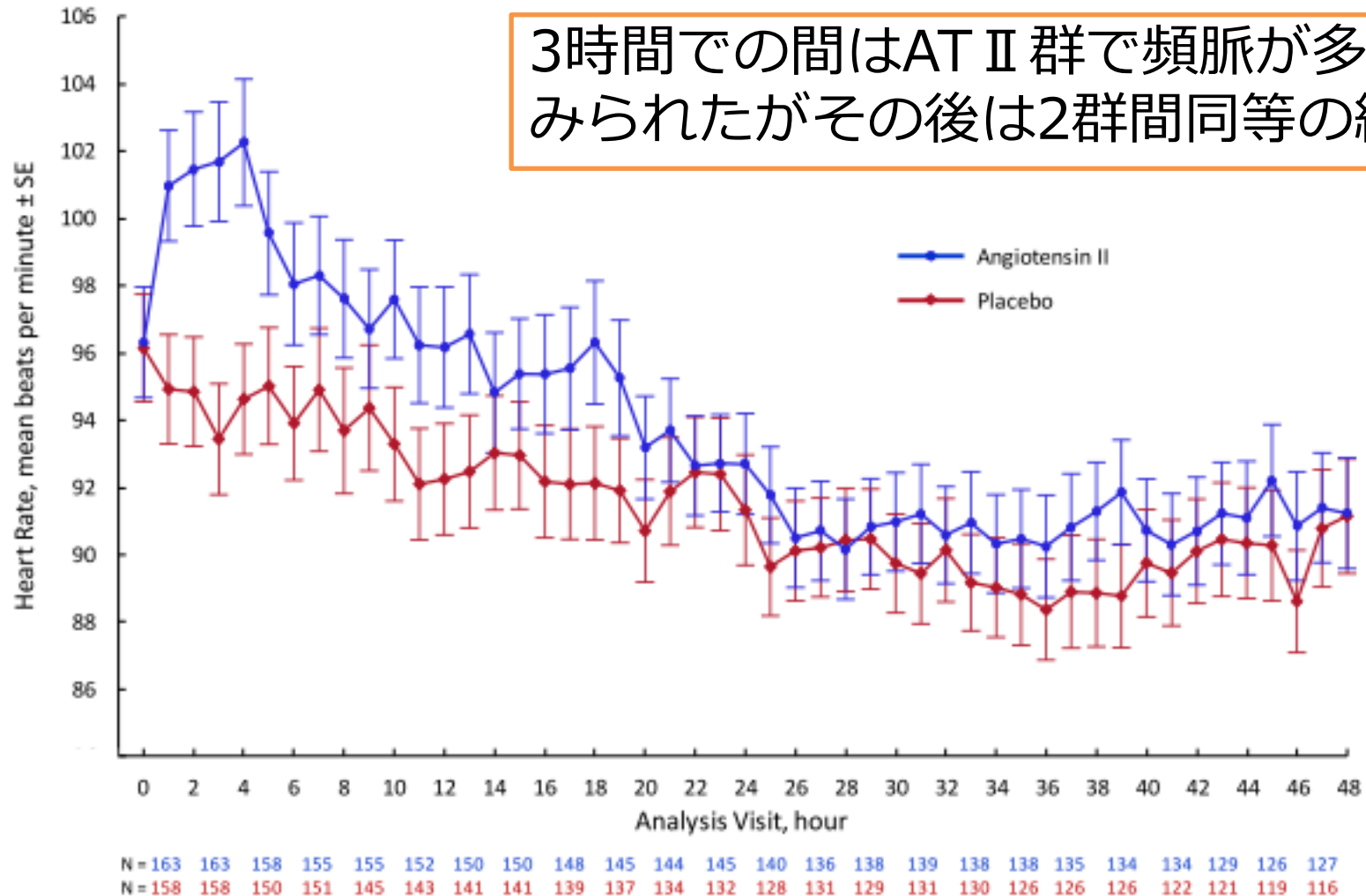
Study drugの投与量

Figure S2. Doses (mean $\pm$ SE) of Study Drugs by Hour, mITT Population



心拍数の変化

Figure S3. Absolute Heart Rate During Treatment.



Cardiovascular SOFA score

Parameter	Time Point Statistic	Angiotensin II N=163	Placebo N=158	Total N=321
Cardio-vascular SOFA score	Screening			
	Mean (SD)	4.00 (0.00)	4.00 (0.00)	4.00 (0.00)
	Median (range)	4 (4 - 4)	4 (4 - 4)	4 (4 - 4)
	Hour 3			
	Mean (SD)	3.87 (0.550)	3.99 (0.112)	3.93 (0.404)
	Median (range)	4 (0 - 4)	4 (3 - 4)	4 (0 - 4)
	Change, screening to hour 3			
	Mean (SD)	-0.13 (0.550)	-0.01 (0.112)	-0.07 (0.404)
	Median (range)	0 (-4 - 0)	0 (-1 - 0)	0 (-4 - 0)
	van Elteren Wilcoxon rank	0.0019		
	Hour 48			
	Mean (SD)	2.25 (1.771)	2.72 (1.654)	2.48 (1.729)
	Median (range)	3 (0 - 4)	4 (0 - 4)	3 (0 - 4)
	Score distribution, n (%)			
	0	54 (33.1)	36 (22.8)	90 (28.0)
	1	12 (7.4)	9 (5.7)	21 (6.5)
	2	2 (1.2)	0	2 (0.6)
	3	30 (18.4)	31 (19.6)	61 (19.0)
	4	44 (27.0)	51 (32.3)	95 (29.6)
	4 (LOCF)	0	2 (1.3)	2 (0.6)
	4 (worst case, death)	21 (12.9)	29 (18.4)	50 (15.6)
	Change, screening to hour 48			
	Mean (SD)	-1.75 (1.771)	-1.28 (1.654)	-1.52 (1.729)
	Median (range)	-1 (-4 - 0)	0 (-4 - 0)	-1 (-4 - 0)
	van Elteren Wilcoxon rank	0.0129		

AT II 群で優位に低下
@hour 3

-0.13 vs -0.01(p=0.0019)

@hour 48

-1.75 vs -1.28(p=0.0129)

Total SOFA score

両群で差はない

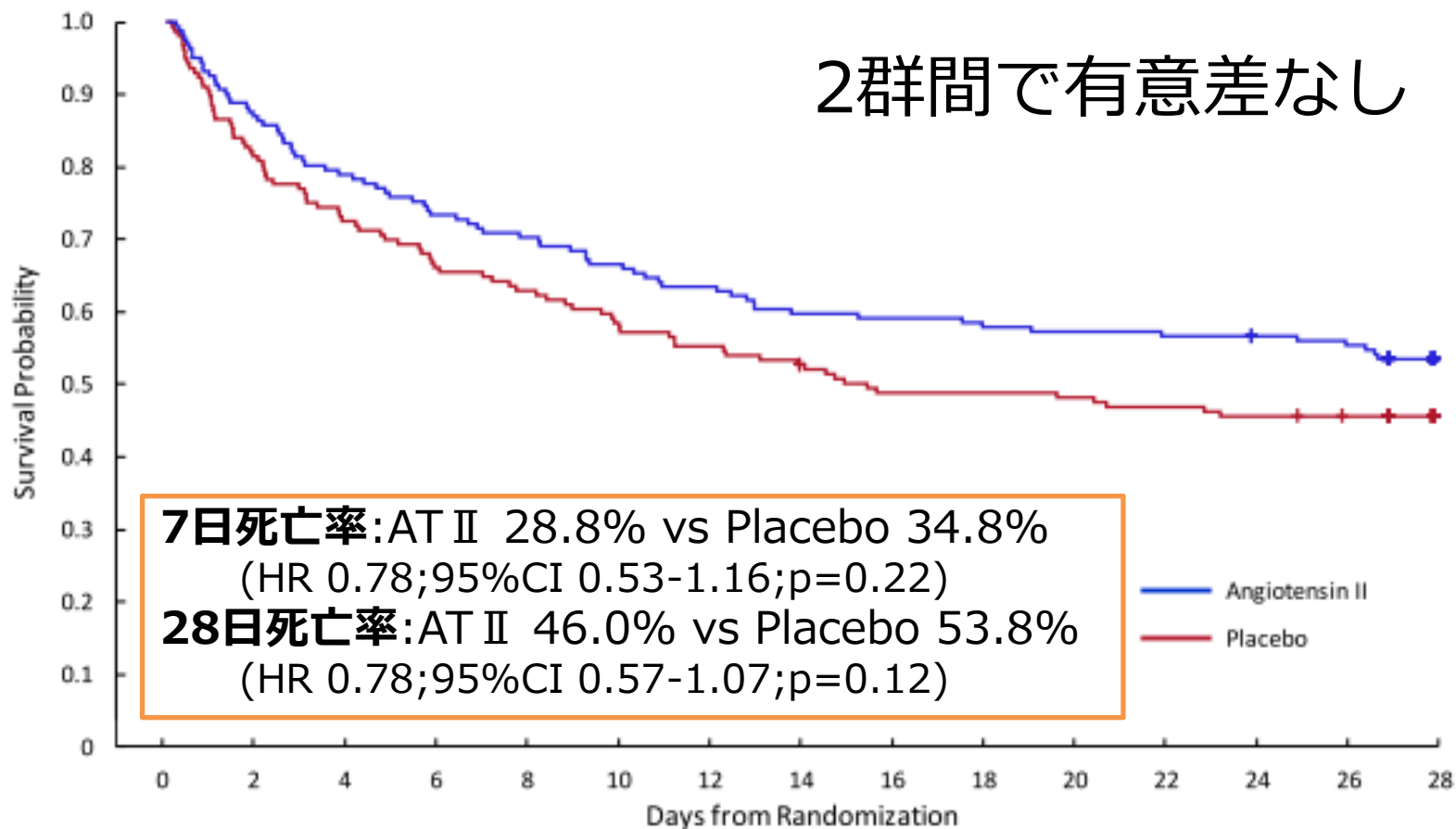
平均SOFA

12点

Parameter	Time Point Statistic	Angiotensin II N=163	Placebo N=158	Total N=321
Total SOFA score	Screening	N=158	N=158	N=316
	Mean (SD)	11.77 (2.839)	12.72 (3.310)	12.24 (3.115)
	Median (range)	12 (5 – 18)	13 (5 – 21)	12 (5 – 21)
	Hour 3	N=163	N=158	N=321
	Mean (SD)	12.53 (3.007)	13.18 (3.308)	12.85 (3.170)
	Median (range)	13.00 (4 – 20)	13.00 (5 – 21)	13.00 (4 – 21)
	Change, screening to hour 3	N=158	N=158	N=316
	Mean (SD)	0.81 (1.932)	0.47 (1.819)	0.64 (1.881)
	Median (range)	1.00 (–6 – 7)	0.00 (–3 – 7)	0.00 (–6 – 7)
	van Elteren Wilcoxon rank	0.1362		
	Hour 48			
	Mean (SD)	12.69 (6.033)	13.76 (6.700)	13.22 (6.382)
	Median (range)	11.00 (2 - 24)	13.50 (1 - 24)	12.00 (1 - 24)
	Score Calculation			
	No imputation	122 (74.8)	109 (69.0)	231 (72.0)
	LOCF	20 (12.3)	20 (12.7)	40 (12.5)
	Worst case assignment	21 (12.9)	29 (18.4)	50 (15.6)
	Change, screening to hour 48	N=158	N=158	N=316
	Mean (SD)	1.05 (5.500)	1.04 (5.336)	1.05 (5.410)
	Median (range)	0.00 (–10 – 15)	0.00 (–9 – 16)	0.00 (–10 – 16)
	van Elteren Wilcoxon rank	0.9755		

Mortality

Figure S4a. Kaplan-Meier Plot of Survival Over 28 Days After Initiation of Therapy.



N=163	151	142	133	129	124	120	116	115	112	109	104	104	100	98	98	97	97	96	95	94	94	94	93	93	91	90	86	61
N=158	140	129	122	115	111	105	104	100	96	93	91	88	86	84	79	77	77	77	77	76	74	74	73	72	72	71	70	58

Multivariate analysis

MAP上昇に寄与した因子は？

Table S5. Multivariate Analysis of Obtaining Target Mean Arterial Pressure at Hour 3 (mITT)

Parameter	Odds Ratio (95% CI)	P value
Treatment with angiotensin II vs placebo	12.4 (6.72-22.8)	< 0.001
Age ≥ 65 vs < 65 years	0.99 (0.56-1.74)	0.98
Male vs female	1.32 (0.74-2.34)	0.34
MAP at baseline < 65 vs ≥ 65 mm Hg	0.67 (0.36-1.23)	0.20
APACHE II score at baseline > 30 vs ≤ 30	1.04 (0.58-1.85)	0.90
Albumin at baseline < 2.5 vs ≥ 2.5 g/dL	0.40 (0.22-0.72)	0.002
Prior exposure to ARBs vs no exposure	0.24 (0.07-0.79)	0.02
Chest x-ray finding of ARDS vs no finding	2.03 (1.07-3.86)	0.03
Baseline NE equivalent dose ≥ 0.5 vs < 0.5 µg/kg/min	0.40 (0.21-0.77)	0.006

Multivariate analysis

MAP上昇に寄与した因子は？

Positive predictor

- ☑ AT II かプラセボか (OR 12.4)
- ☑ ARDSあり (OR 2.03)

Negative predictor

- ☑ 2.5g/dLの低Alb (OR 0.40)
- ☑ 事前のARB使用歴 (OR 0.24)
- ☑ BaselineのNAd量が0.5γ以上 (OR 0.4)

Safety

どちらも有意差なし

原因

- Septic shock
- MOF
- 心源性ショック
- 心停止

ATⅡ群	Placebo群
全ての有害事象	
87.1%	91.8%
研究中断になった患者	
14.1%	21.5%
重篤な有害事象	
60.7%	67.1%
7日死亡率	
28.8%	34.8%

Results まとめ

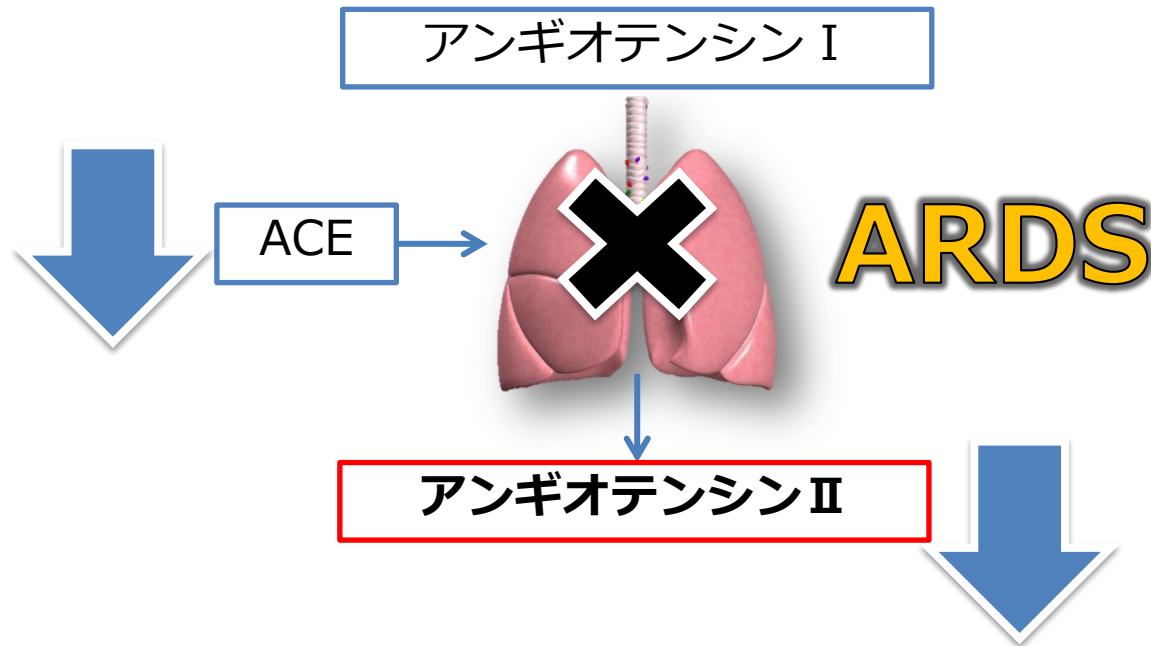
- AT II 群で有意にMAPの反応がよい。
- AT II 群で有意にBaselineの昇圧薬が減量できる。
- 安全性に関しては、両群に差はなく、AT II 投与によって有害事象が増えることはなかった。

Discussion

Main findings

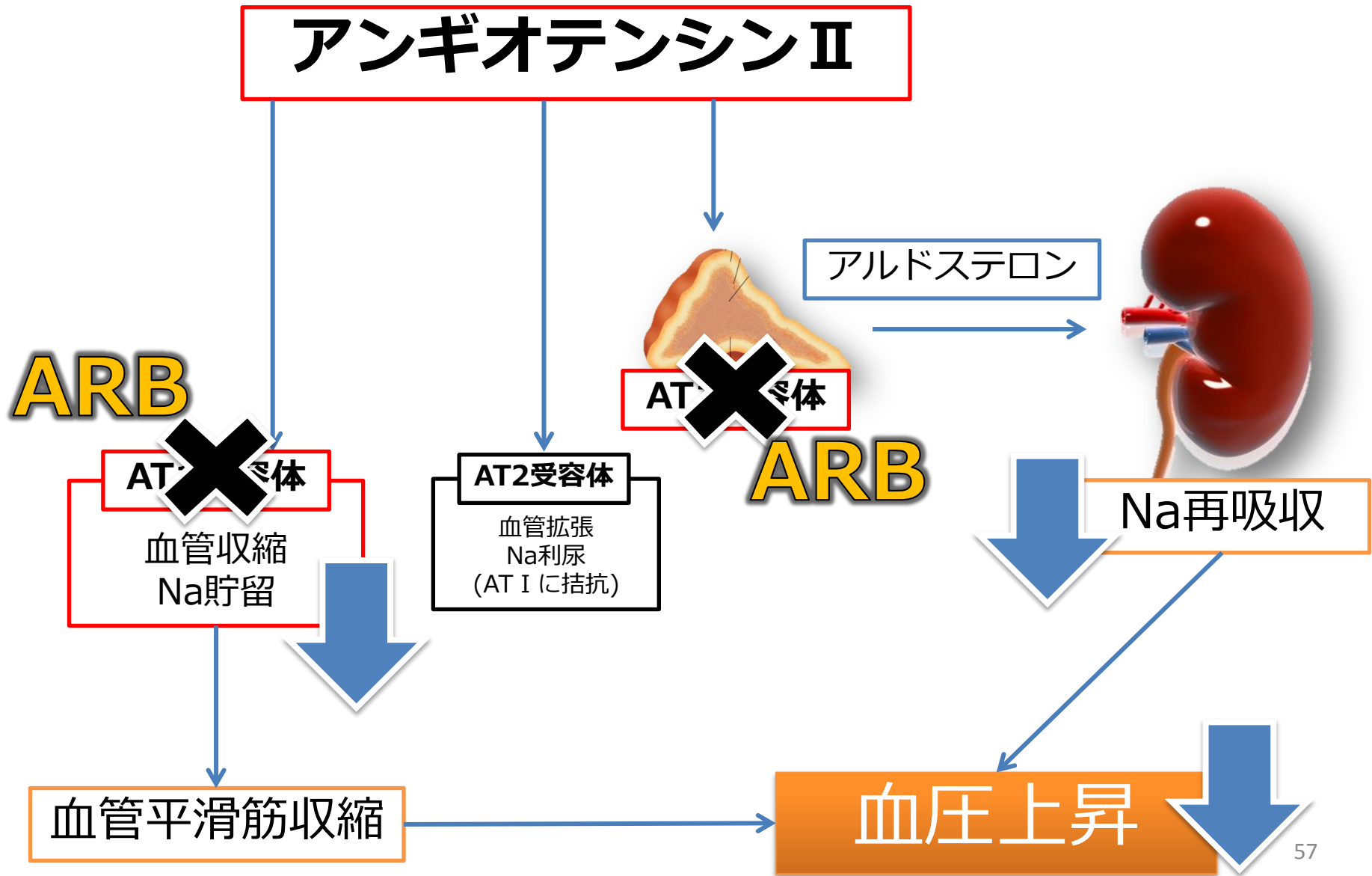
- AT II はカテコラミン抵抗性の血管拡張性ショックに対して、血圧上昇というアウトカムにおいて有意に良い結果となった
- ショックの時の生理的反応の一部であるので安全であると思われる
- 他の昇圧剤と併用することでシナジー効果が期待できる
- 他の昇圧剤の量を減らして有害事象を減らすことができる

ARDS患者でAT II 感受性が上がる？

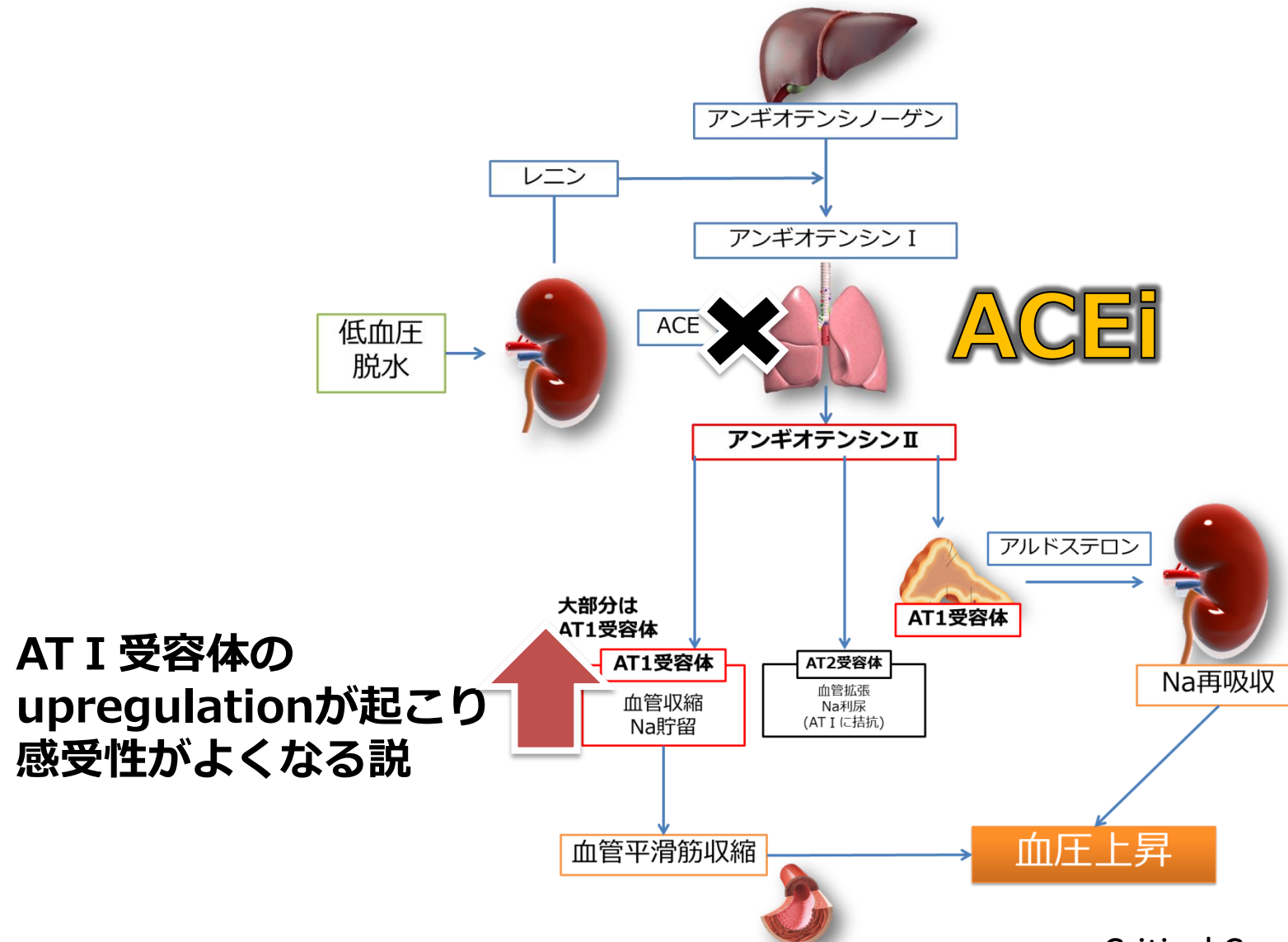


ACEは主に肺毛細血管内皮に分布しているため、ARDSなどで障害されると活性が落ちる。よってAT I からAT II に変換する能力が落ちる。そのためAT II が枯渇している？

ARBが入っていると効きにくい？

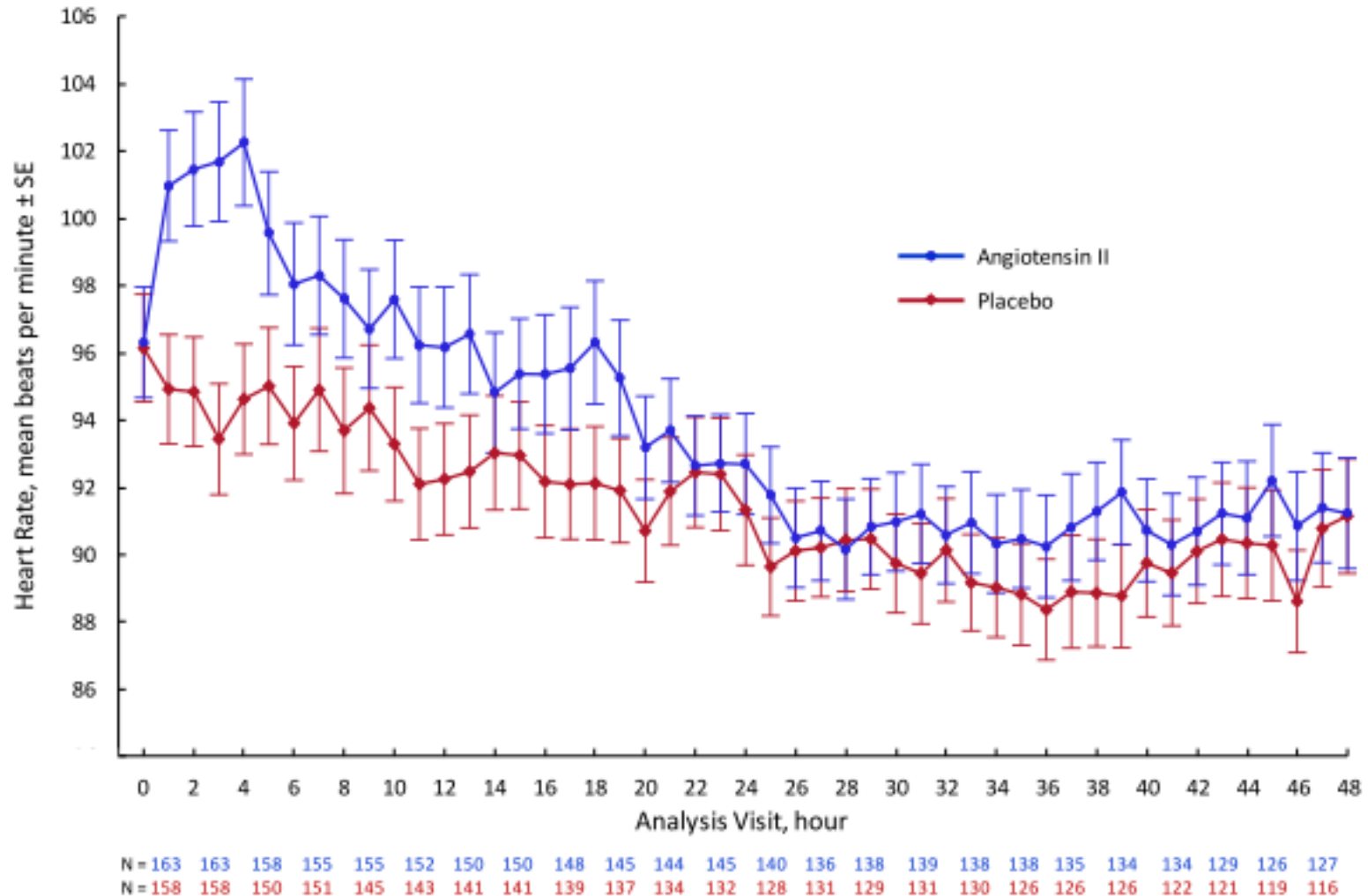


ACEiが入っていると効きやすい?



AT IIで頻脈を起こすのか？

Figure S3. Absolute Heart Rate During Treatment.



心臓に対するAT IIの直接作用

変力作用

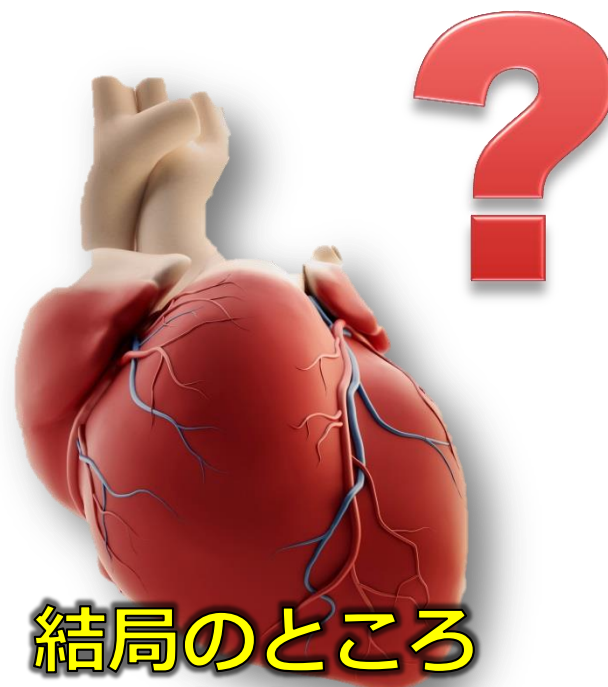
陽性変力作用があるという研究もあるがはっきりせず

変時作用

血管抵抗および血圧の上昇により間接的に徐脈傾向に?これも不明瞭

心肥大作用

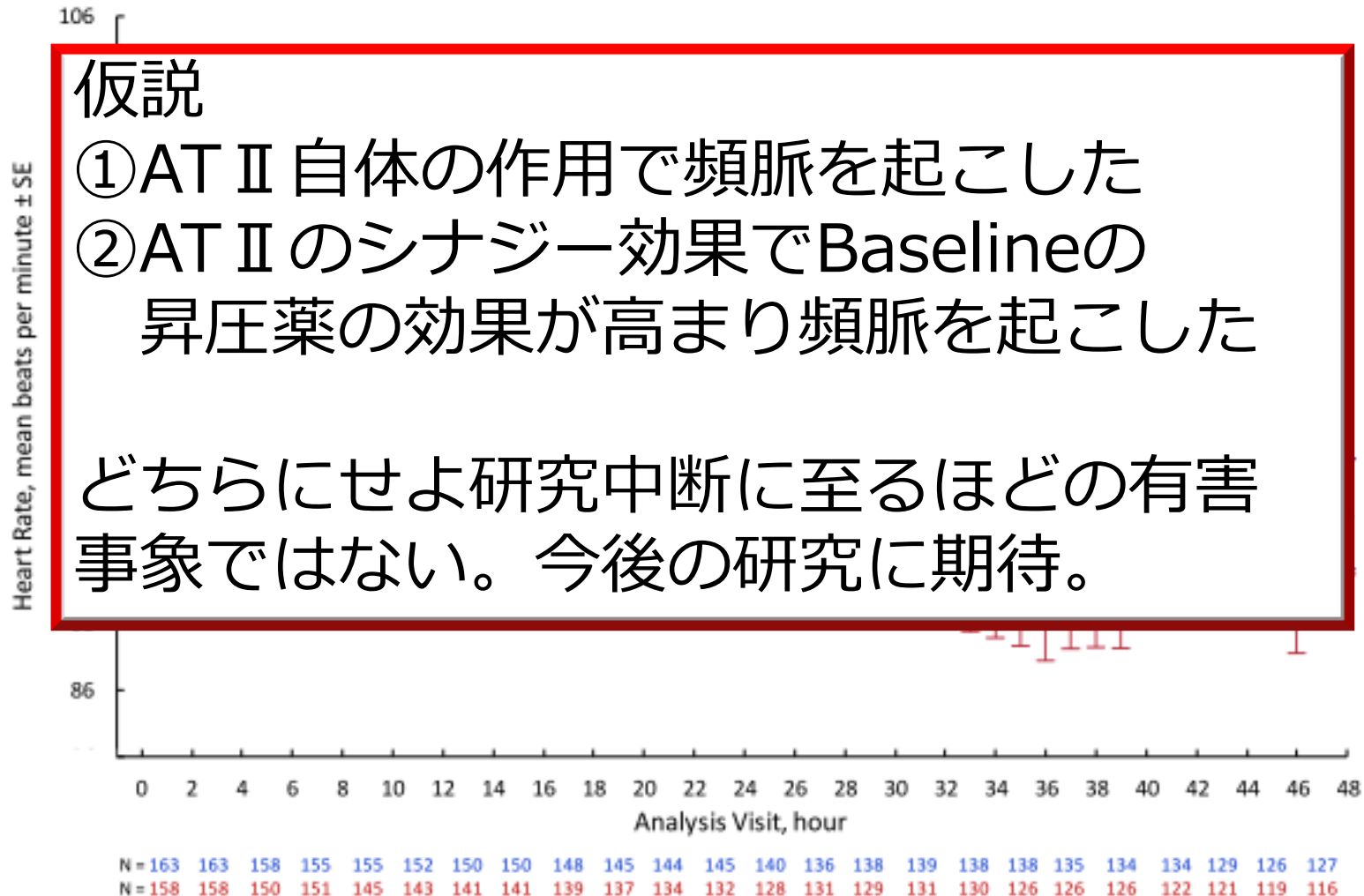
リモデリング、細胞増殖促進により引き起こされる



**結局のところ
あまりわかっていない**

AT IIで頻脈を起こすのか？

Figure S3. Absolute Heart Rate During Treatment.



AT II は他に作用はないのか？

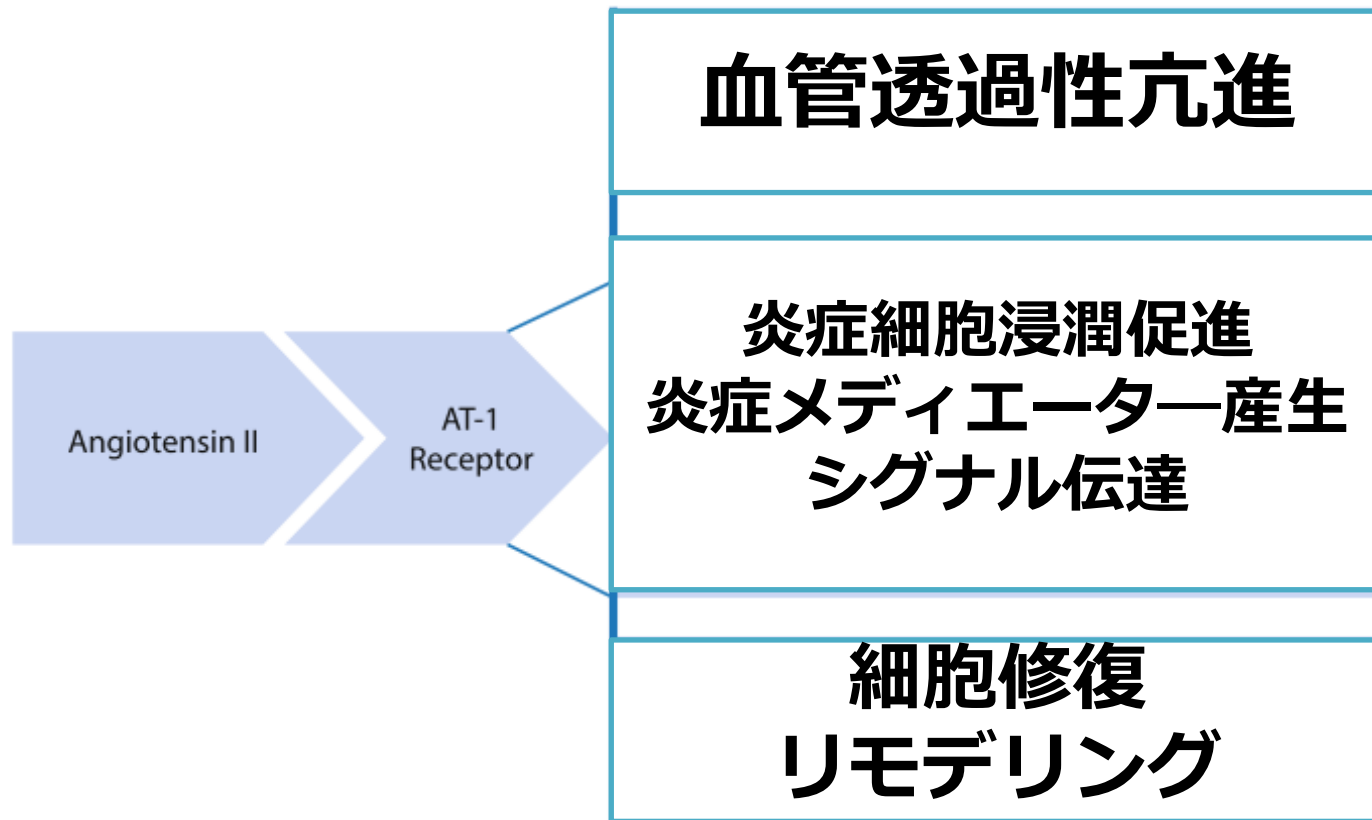
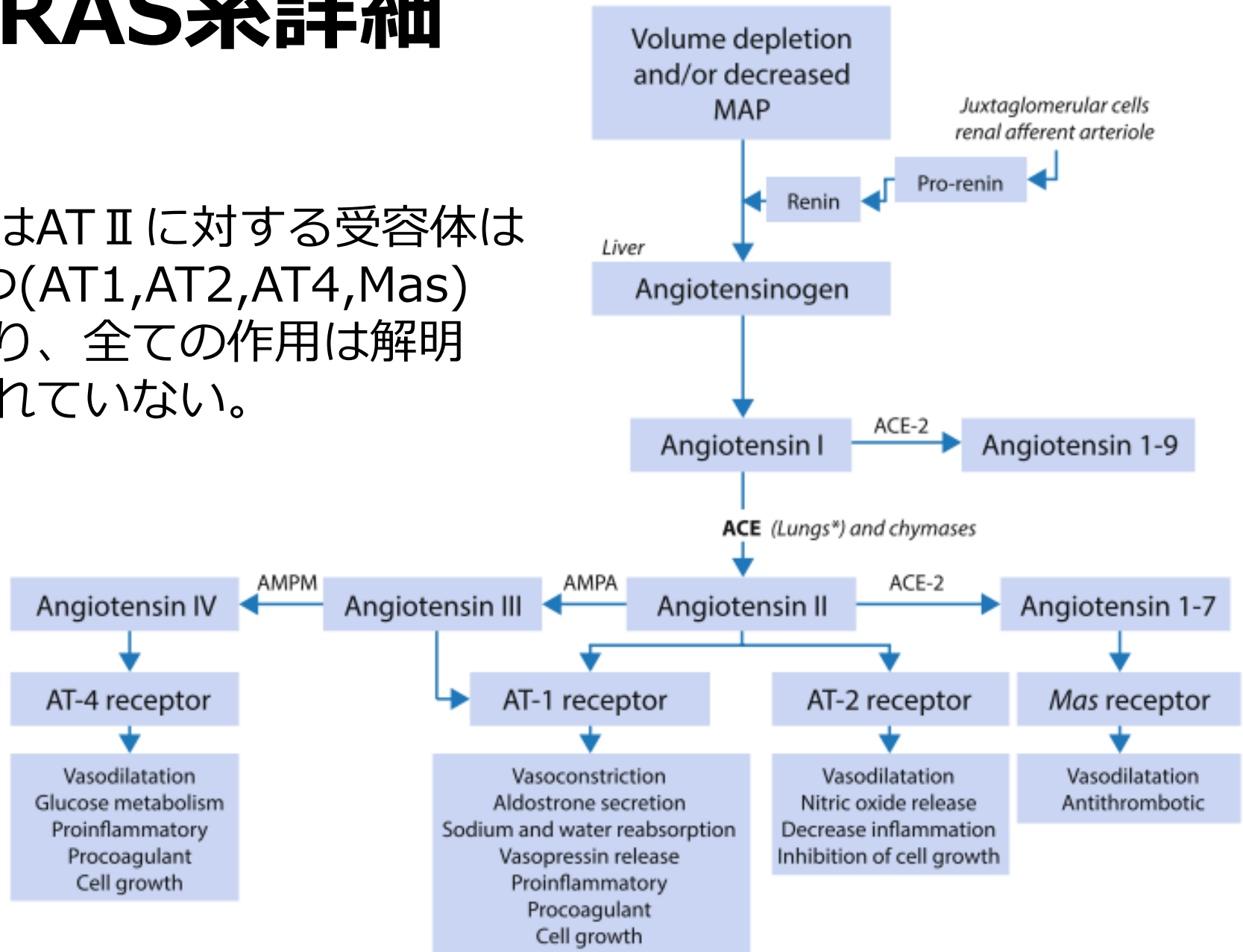


Figure 2 Key potential mechanism attributed to angiotensin II's action via AT-1 receptors. AT-1: angiotensin receptor 1; VEGF: vascular endothelial growth factor; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; IL: interleukin; MIP-1 α : macrophage inflammatory protein-1 α ; MCP-1: monocyte chemotactic protein-1; AP-1: activating protein-1; NF- κ B: nuclear factor-kappa B; MAPK: mitogen-activated protein kinase.

RAS系詳細

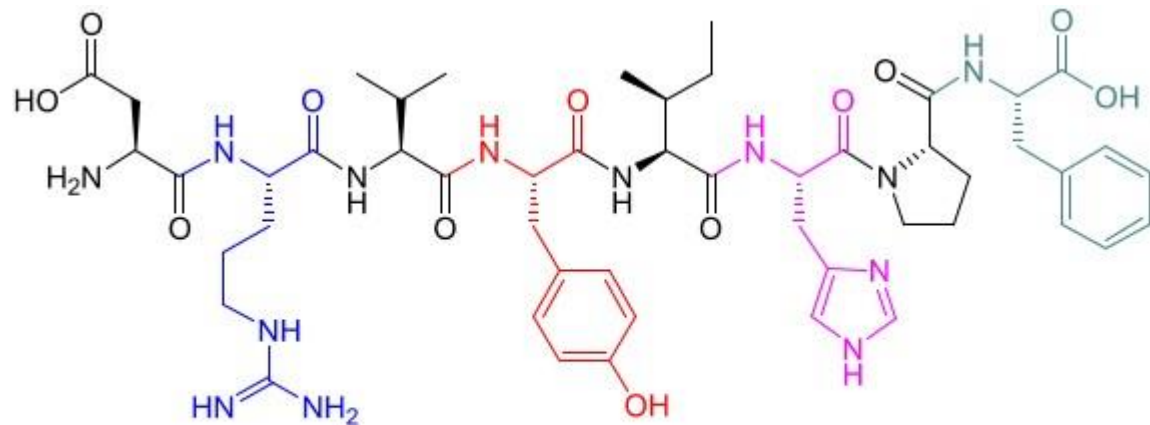
実はAT II に対する受容体は4つ(AT1,AT2,AT4,Mas)あり、全ての作用は解明されていない。



AT II は副作用がないのか？

まだわからない

今回の研究ではPlacebo群比較して有意なものはなかったが患者群が重症であったためマスクされた可能性はある
今後の研究に期待



Angiotensin II



Limitation

- ① AT II 群で血圧が速やかに上がるため、臨床医は治療の割り当てに勘付いてしまうかもしれない

しかしPlacebo群も4人に1人は血圧の反応が診られるのでそこまでわからないか？

Limitation

- ② Sample sizeが少ないのでAT II による臨床的に重要な副作用がないかを否定できていない
- ③ 死亡率を決定するほどの力がないので、 β エラーによる偽陰性の可能性がある
- ④ Follow upが28日までなので、長期の利益や副作用が不明である
- ⑤ 製薬会社がスポンサーであり、さらに統計処理もしているため利益バイアスがかかっている

Author's conclusion

- 高容量の昇圧薬を使用している治療抵抗性の血管拡張性ショックに対して、AT II はMAPを上げ、Baselineの昇圧薬を下げることができるため有用と考える



私見

- AT II 製剤は血管拡張性ショックの治療オプションの一つとして有用かもしれない
- 今後研究が進んで臨床応用される可能性が高い
- 他の昇圧薬との比較試験が望ましい