

Angiotensin II – mechanismus účinku, současná evidence a stanovisko mezioborové pracovní skupiny k jeho použití na pracovištích intenzivní péče

Balík M.¹, Beneš J.², Černý V.³⁻⁸, Kula R.⁹, Matějovič M.¹⁰, Říha H.¹¹, Tencer T.¹²

Autoři jsou uváděni v abecedním pořadí, podíl jednotlivých autorů je uveden na konci práce.

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny VFN a 1. LF UK, Praha

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, LF v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

³Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

⁴Národní institut kvality a excelence zdravotnictví, Praha

⁵Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova v Praze, 3. LF UK, Praha

⁶Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

⁷Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

⁸Ústav klinických oborů a biomedicíny, Technická univerzita Liberec

⁹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN a LF OU, Ostrava

¹⁰I. interní klinika, LF v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

¹¹Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum IKEM, Praha

¹²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Léčivý přípravek Giapreza obsahující angiotensin II pro nitrožilní podání je od roku 2023 registrován v České republice. Článek popisuje mechanismus účinku léčiva, shrnuje současnou vědeckou evidenci jeho účinnosti a bezpečnosti a přináší stanovisko mezioborového panelu k používání angiotensinu II na pracovištích intenzivní péče, především u pacientů s refrakterním vazoplegickým šokem. Text získal záštitu České společnosti intenzivní medicíny, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a České asociace akutní kardiologie.

Klíčová slova: angiotensin II, vazoplegie, septický šok, VA-ECMO, mimotělní oběh, inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu, renin.

Angiotensin II – mechanism of action, current evidence and position paper of the interdisciplinary working group on its use in intensive care settings

The medicinal product Giapreza containing angiotensin II for intravenous administration has been registered in the Czech Republic since 2023. The article describes the mechanism of action of the drug, summarizes the current scientific evidence of its efficacy and safety, and presents the opinion of an interdisciplinary working group on the use of angiotensin II in intensive care units, especially in patients with refractory vasoplegic shock. The text has been endorsed by the Czech Society of Intensive Medicine, the Czech Society of Anesthesiology and Intensive Medicine, and the Czech Acute Cardiac Care Association.

Key words: angiotensin II, vasoplegia, septic shock, VA-ECMO, extracorporeal circuit, angiotensin converting enzyme inhibitor, renin.

Úvod

Angiotensin II (ang-II) představuje klíčovou součást systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Syntetická forma ang-II našla své

využití zejména u pacientů s refrakterním vazoplegickým šokem, kde se uplatňuje specifický biologický mechanismus účinku ang-II. První registrace léčivého přípravku (dále jen přípravku) s obchodním názvem

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC, martin.balik@vfn.cz

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2025

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2025;36(1):46-51

Giapreza proběhla v USA v roce 2017, poté byl v roce 2019 schválen European Medical Agency a od roku 2023 je Giapreza registrována v České republice. Syntetický ang-II rozšiřuje skupinu farmak s vazokonstričním efektem a někdy bývá označován jako tzv. vazopresor druhé nebo třetí volby u těžkých vazoplegických stavů [1]. Aktuálně platný souhrn údajů o přípravku (SPC) Giapreza v části terapeutické indikace uvádí: „... *přípravek Giapreza je indikován k léčbě refrakterní hypotenze u dospělých se septickým nebo jiným distribučním šokem, kteří zůstávají hypotenzní i přes adekvátní restituci objemu a aplikaci katecholaminů a jiných dostupných vazopresorických terapií*...“ [2].

Do současnosti bylo ovšem publikováno jen velmi malé množství dat týkajících se klinického využití ang-II. V databázi PubMed je při vyhledání příslušných klíčových termínů a očištění o nerelevantní odkazy dostupných jen 59 prací. Z toho naprostá většina jsou články přehledové, názorová stanoviska [1] nebo metaanalýzy [3]. Pouze ve třech případech se jedná o práce prospektivní, randomizované [4–6], v šesti o post hoc subanalýzy jediné zmíněné multicentrické práce ATHOS-3 [6] a dále dvě observační práce a 18 retrospektivních kohort či kazuistik.

Aktuální článek popisuje mechanismus účinku ang-II, shrnuje současně důkazy o jeho účinnosti a bezpečnosti a přináší konsenzuální souhrn názorů mezioborové pracovní skupiny k dostupnosti a racionálnímu, expertními důkazy podloženému využití přípravku Giapreza v klinické praxi.

Mechanismus účinku

Angiotensin II je oktapeptid s vazokonstričním účinkem, aktivovaný systémem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) (Obr. 1). Systém RAAS hraje významnou roli v regulaci krevního tlaku, objemu krve a rovnováhy elektrolytů. Angiotensin II působí na angiotensinový receptor AT1 (v menší míře na AT2), nacházející se v hladké svalovině cév. Ve spojení s G-proteinem a aktivací fosfolipázy C zvyšuje koncentraci cytosolového kalcia v hladké svalovině cévních stěn, zejména arteriol, což vede k vazokonstričnímu efektu a následnému zvýšení arteriálního tlaku. Kromě vazokonstrikce zvyšuje ang-II aktivitu sympatiku, potencuje uvolnění vazopresinu a aldosteronu, působí na reabsorbci natria a vody v tubulech ledvin [7]. Angiotensin II je rovněž opsonin přispívající k účinnější eliminaci bakterií z organismu [8].

Přípravek Giapreza je syntetický analog přirozeného hormonu ang-II, který aktivuje receptory AT1, vede k vazokonstrikci, vzestupu periferního cévního odporu a následně ke zvýšení arteriálního krevního tlaku. Ang-II může nepřímo ovlivnit i žilní tlak prostřednictvím zvýšení tonu kapacitních cév, což vede k redistribuci krve směrem k srdci, vzestupu preloadu, a tím zlepšit srdeční výdej, což dále podporuje zvýšení arteriálního tlaku.

Evidence účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnost Giaprezy na zvýšení systémového krevního tlaku a její bezpečnost byly prokázány ve studii ATHOS-3 [6]. Dopady na klinický výsledek pacientů se septickým šokem nebyly jasně prokázány, určitý přínos byl pozorován při časnějším podání v rámci refrakterní vazoparalýzy [9]. Vazokonstriční efekt se snížením spotřeby katecholaminů (dekatecholaminizace) byl doprovázen vyšším výskytem

tromboembolických příhod [6, 10]. Post hoc analýza podskupiny pacientů s akutním poškozením ledvin ukázala, že podání ang-II oproti placebo vedlo k dřívějšímu ukončení postupů náhrady renálních funkcí a zlepšení přežití [11]. U podskupiny pacientů léčených ang-II na základě zvýšené plazmatické hladiny reninu (jako velmi pravděpodobné známky dysregulace angiotensin-konvertujícího enzymu ACE), lze očekávat významnější efekt při léčbě ang-II s pozitivním dopadem na přežití [12–14]. Vztah ke zvýšené aktivitě dipeptidyl-peptidasy-3 rozkládající ang-II s možným nedostatkem endogenního ang-II (Obr. 1) nebyl klinicky prokázán [15].

Bezpečností intravenózního podávání ang-II se zabývala práce Busseho se závěrem „... angiotensin II má přijatelný bezpečnostní profil pro klinické použití“ [16]. Vztahem mezi podáním ang-II a výskytem tromboembolických příhod se zabývala recentní publikace Caragaty, zahrnující celkem 1 461 pacientů [17]. Míra tromboembolických příhod byla podobná mezi skupinami léčenými ang-II a kontrolními skupinami (venózní tromboembolické příhody byly hlášeny u 8,8 % pacientů léčených ang-II a u 9,4 % kontrol, zatímco arteriální tromboembolické příhody byly zaznamenány u 11,3 % a 12,7 % pacientů, respektive). Autoři dospěli k závěru, že dostupné důkazy nepodporují, ani nevyvracejí souvislost mezi podáním ang-II a zvýšeným rizikem tromboembolických příhod.

Klinické poznámky k použití angiotensinu II u nejčastějších vazoplegických syndromů

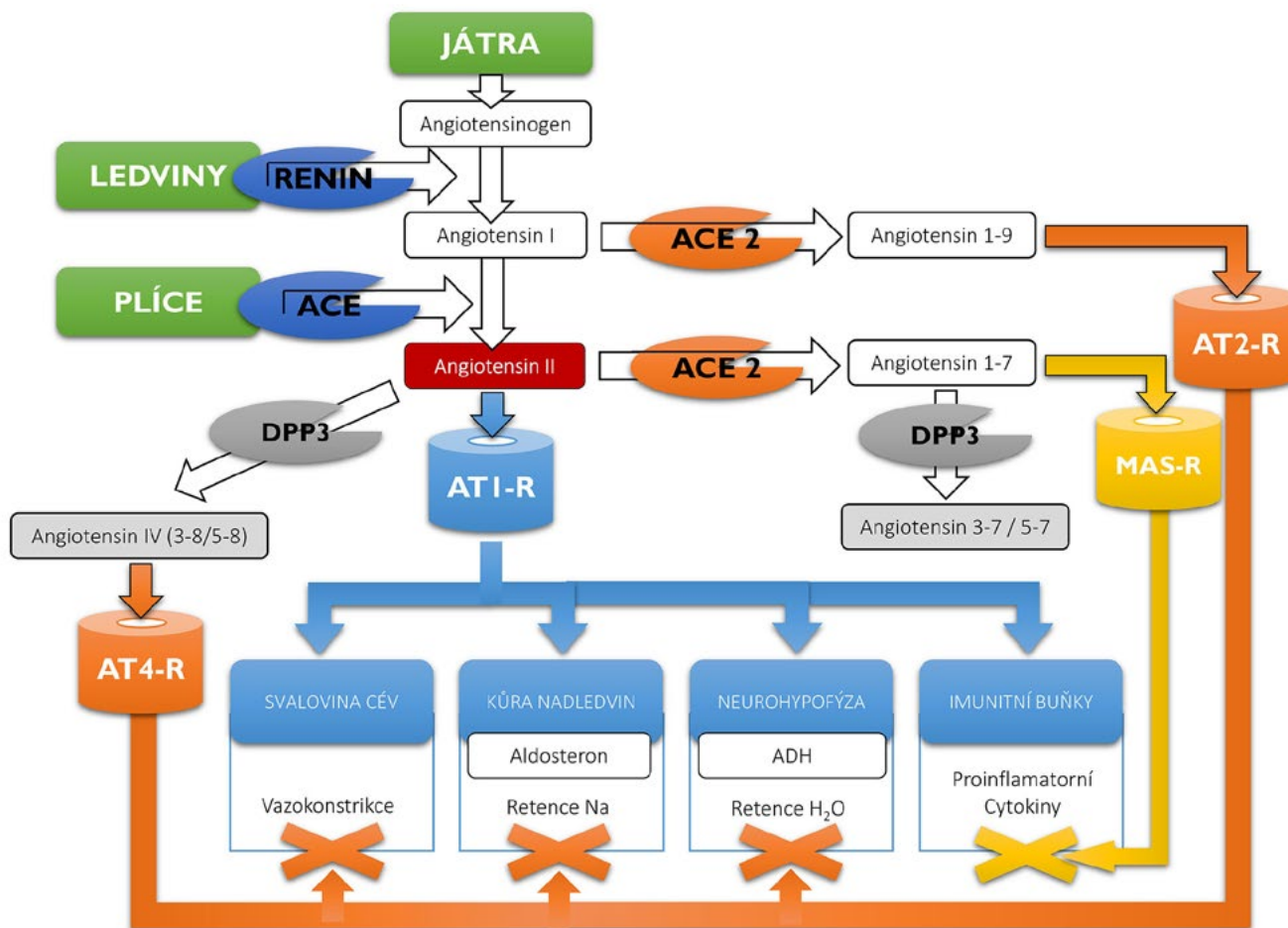
Vazoplegie na VA-ECMO

Racionalitu podání ang-II lze patofyziologicky zdůvodnit u vazoparalýzy komplikující kardiogenní šok léčený s pomocí VA-ECMO, které derivuje krev mimo plicní cirkulaci, kde působí ACE – angiotensin konvertující enzym – což vede k relativnímu nedostatku endogenního ang-II. Dalším možným mechanismem přispívajícím k vazoplegii je proces konverze ang-I na ang-II [1–9] enzymem ACE2, který je exprimován v endotelu ledvin a myokardu více než v endotelu plic v případě bypassu plicní cirkulace při použití VA-ECMO; obě molekuly mají vazodilatační účinek [18] (Obr. 1). Větší soubory klinických dat dosud chybí. Limitující může být prokoagulační efekt ang-II u pacientů na mimotělním oběhu [19, 20].

Vazoplegie po výkonu v mimotělním oběhu

Pacienti po mimotělním oběhu (ECC) mohou být až ve 20 % náchylní k relativnímu deficitu ang-II. K inflamatorní odpovědi na ECC přispívá bypass plicní cirkulace podobně jako u VA-ECMO, což omezuje minimálně přechodně konverzi ang-I na II. Zvýšená hladina reninu byla popsána během i po ECC, přestože přesný mechanismus ve vztahu k rozvoji vazoplegie nebyl zatím objasněn [21]. Studie ATHOS-3 [6] primárně zařazovala pacienty v septickém šoku a zahrnula i 19 pacientů s pooperační vazoplegií, klinický průběh a reakce na ang-II byly podobné jako u jiných pacientů se septickým šokem. Systematický přehled zahrnující 195 pacientů s kardiogenním šokem, kdy u 90 % byla přítomna vazoplegie po kardiochirurgickém výkonu, poukázal na hemodynamickou účinnost podání ang-II (dosažení vyšších hodnot středního arteriálního tlaku a poklesu dávky současně podávaných ostatních vazopresorů).

Obr. 1. Mechanismus účinku ang-II (ACE angiotensin konvertující enzym; AT1-R angiotensinový receptor-1; AT2-R angiotensinový receptor-2; DPP3 dipeptidyl peptidasa 3; ADH antidiuretický hormon. DPP3 přispívá k regulaci RAAS degradací angiotensinu II a jeho degradačních peptidů s vazodilatačními účinky (angiotensin 1–7))



Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 27,7 % pacientů z těch, u nichž byla tato informace k dispozici [22]. Angiotensin II byl úspěšně použit v perioperačním období i u pacientů podstupujících transplantaci srdce [23]. Výhoda podávání ang-II může být v tzv. dekatecholaminizaci u pacientů vystavených myokardiálnímu stresu v souvislosti s kardiochirurgickou operací [24].

Intoxikace ACE inhibitory

Terapie refrakterní hypotenze při intoxikaci ACE inhibitory je logickou indikací pro ang-II, založenou patofyziologicky nedostatkem endogenního ang-II. Několik kazuistik dokumentuje úspěšnou léčbu s pomocí ang-II nejen u pacientů s intoxikací ACE inhibitory [25–27], ale i jiných skupin antihypertenziv (např. kalciových antagonistů, AT1 blokátorů) [28].

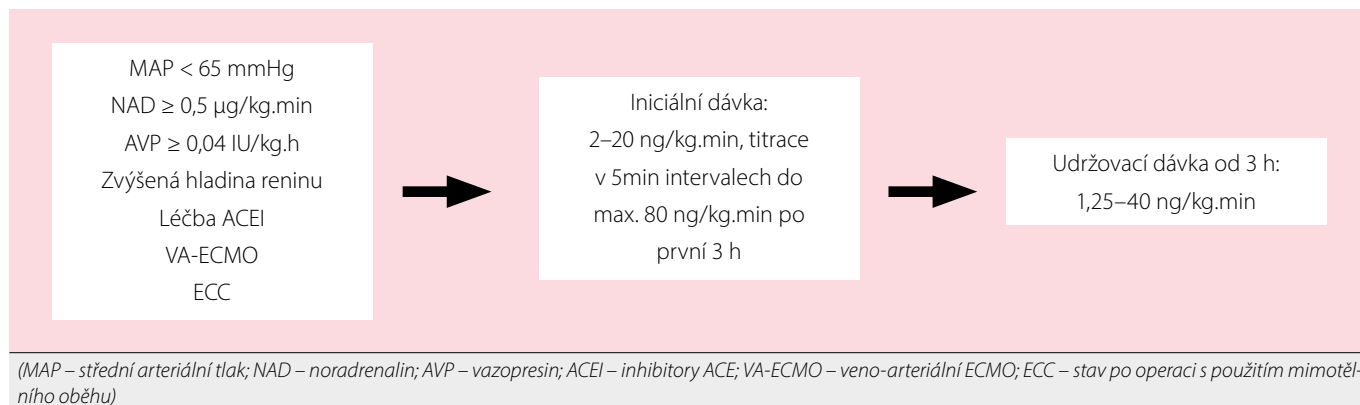
Septický šok

Distributivní nebo vazoplegický šok je charakterizován nízkou systémovou vaskulární rezistencí, nerovnoměrnou distribucí krevního průtoku na úrovni mikrocirkulace a variabilním srdečním výdejem. Vedle aktivace sympatiku s uvolněním katecholaminů a vazopresinu z neurohypofýzy je ang-II dalším regulačním vazoaktivním hormo-

nem důležitým pro regulaci krevního tlaku a homeostázy tekutin [29, 30].

Terapie vazoplegického šoku je založená na podávání tekutin a farmak s vazokonstrikčním efektem, lékem první volby je noradrenalin. Zvyšující se dávky noradrenalinu a doba podávání jsou přímo úměrně riziku nežádoucích účinků včetně zvýšené mortality a morbidit [17]. V situacích nedostatečného klinického účinku vysokých dávek noradrenalinu je v praxi často zahajováno podávání vazopresinu s cílem tzv. dekatecholaminizace. Tento postup je spojen s příznivým dopadem na klinický výsledek u mírnějších forem septického šoku, dále ve vztahu k riziku akutního renálního poškození, alterace plicní cirkulace a eliminace výtokové obstrukce levé komory srdeční [31–33]. Současná odborná literatura podporuje koncept podání ang-II u pacientů ve vazoplegickém šoku, kteří ne-reagují na katecholaminy – po vyloučení hypovolemie a při absenci známek sníženého srdečního výdeje. Podání ang-II je možné zvážit při přetrvávající hypotenzii – MAP pod 65 mmHg – a při zvyšující se dávce noradrenalinu (nad 0,2–0,5 µg/kg.min) [24]. Angiotensin II může být přidán jako tzv. druhý nebo třetí vazopresor. Příznivě (ve smyslu dosažení MAP 65 mmHg anebo možností snížit dávku noradrenalinu) reaguje 60–70 % pacientů již v prvních minutách po zahájení podávání

Obr. 2. Dávkování ang-II – zahájení dávkování jako třetího vazopresoru je vhodné podpořit zvýšenou hladinou plazmatického reninu. Všechna kritéria (ACE inhibitor, VA-ECMO, st. p. ECC, detekce zvýšeného reninu) nemusí být splněna



ang-II. Pokračování v léčbě ang-II se nejví odůvodňuje, pokud není dosaženo klinického efektu při maximální dávce ang-II v prvních třech hodinách a je současně vyloučena nově vzniklá kardiální dysfunkce nebo hypovolemie. Přínos podání ang-II je očekáván zvláště u pacientů s lékovou anamnézou ACE inhibitorů, dále u podskupiny nemocných s vazoplegickým šokem a vysokou plazmatickou hladinou reninu [1]. Některé experimentální studie poukazují na vhodnější detekci nízké hladiny angiotenzinogenu, která by mohla doprovázet zvýšenou hladinu reninu nebo ji analyticky nahradit za účelem odhadu přínosu podávání ang-II [7, 13].

Klinické poznámky k podávání angiotensinu II

Jedna ampule (Giapreza®) obsahuje ang-II 2,5 mg/ml. Angiotensin II je podáván v kontinuální intravenózní infuzi centrálním žilním katétre, přímé měření krevního tlaku je považováno za nezbytné. Dávkování musí vycházet z SPC přípravku, nicméně rozhodující faktorem dávkování v průběhu podávání přípravku je klinická odpověď pacienta. Podávání ang-II se zahajuje v iniciální dávce 2–20 ng/kg.min s postupným navyšováním dávky dle odpovědi v 5–15minutových intervalech do maximální dávky 80 ng/kg.min po první 3 h aplikace. Udržovací dávky po 3. hodině jsou 1,25–40 ng/kg/min. Doba podání léku byla ve studiích max. 48 hod (Obr. 2) [6, 34].

Biologický poločas nitrožilně podávaného angiotensinu II je cca 30–60 sekund. Metabolismus léku nezávisí na renálních ani jaterních funkcích. Pacienti léčení ACE inhibitory mohou velice citlivě reagovat na podání přípravku ang-II, naopak pacienti léčení blokátory receptorů AT1 mohou být rezistentní na léčbu ang-II. Podle SPC je během léčby doporučena profylaxe hluboké žilní trombózy (není-li kontraindikována) pro možný trombogenní potenciál ang-II [2, 35, 36], nicméně recentní systematický přehled zahrnující celkem 1 461 pacientů ze dvou randomizovaných a pěti nerandomizovaných studií nenašel rozdíl ve výskytu tromboembolických příhod (žilních ani tepenných) v souvislosti s podáním ang-II [37]. Lék není doporučován v těhotenství.

Současné podávání jiných vazopresorů jednou linkou je pravděpodobně možné, resp. SPC přípravku neuvádí žádné fyzikálně chemické inkompatibility při současném podávání s jinými vazopresory.

Stanovisko mezioborové pracovní skupiny k použití angiotensinu II u pacientů s refrakterním vazoplegickým šokem

Proces vzniku stanoviska

Z důvodu dostupnosti přípravku Giapreza v ČR, specifického mechanismu účinku a jeho relativně vysoké ceny považovali autoři textu za vhodné formulovat názor k používání přípravku na pracovištích intenzivní péče v ČR a zásady pro racionální indikaci angiotensinu II u nemocných s refrakterním vazoplegickým šokem. Původní záměr připravit expertní panel nominovaný formálně jednotlivými odbornými společnostmi pro vznik mezioborového stanoviska metodou Delphi byl odložen z následujících důvodů: a) potřeba zformulovat v co nejkratší době souhrn názorů autorů, kteří mají určitou klinickou zkušenost s podáváním přípravku v různých klinických situacích a podělit se o tento názor s odbornou komunitou, b) relativně nízká klinická zkušenost s podáváním přípravku Giapreza na většině pracovišť v ČR, která by v současnosti s vysokou pravděpodobností neumožnila nominovat dostatečný počet lékařů se zkušeností pro formulování stanoviska metodou Delphi. Proto byl zvolen formát reflektující současný limitovaný stav expertních důkazů. Mezioborová pracovní skupina nebyla formálně nominována a tvořili ji všichni autoři článku. Článek včetně stanoviska byl před jeho odesláním do redakce předložen České společnosti intenzivní medicíny, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a České kardiologické společnosti s žádostí o udělení formální záštity textu. Udělená záštita oslovených odborných společností tak umožňuje považovat v článku formulované stanovisko k použití ang-II za jimi podpořené.

Stanovisko

I. Dostupnost angiotensinu II na pracovištích intenzivní péče

1. Angiotensin II by měl být dostupný ve všech centrech vysoce specializované komplexní kardiovaskulární péče a centrech vysoce specializované kardiovaskulární péče.
2. Potřeba dostupnosti angiotensinu II by měla být posuzována v kontextu míry pravděpodobnosti výskytu pacientů s refrakterním vazoplegickým šokem na daném pracovišti. Nedostupnost angiotensinu II na pracovištích mimo výše uvedená centra

vysoce specializované/komplexní kardiovaskulární péče nelze považovat za postup, který je v rozporu se stávajícím stavem odborného poznání a správnou klinickou praxí.

3. Považujeme za vhodné, aby v každém kraji byl krajskými koordinátory intenzivní péče nastaven systém organizace zajištění dostupnosti angiotensinu II pro potřeby regionálních nemocnic.

II. Indikace a podávání angiotensinu II

1. Nitrožilní podání ang-II průkazně snižuje potřebu katecholaminů u pacientů s vazoplegickým šokem nereagujících na standardní léčebné postupy (zahrnuje obvykle podávání noradrenalinu v kombinaci s vazopresinem).
2. Nitrožilní podání ang-II by mělo být zvaženo u pacientů
 - a) s klinickým fenotypem vazoplegie (hypotenze, nízká systémová vaskulární rezistence, normální nebo zvýšený srdeční výdej),
 - b) nereagujících na standardní vazopresory a
 - c) kde jsou vyloučeny všechny ostatní odstranitelné příčiny s možným podílem na rozvoji vazoplegie.
3. Současný stav odborného poznání neumožňuje formulovat jednoznačné stanovisko k měření hladin reninu v procesu stanovení indikace podávání ang-II.
4. Před zahájením podávání ang-II by mělo být vždy vyhodnoceno aktuální individuální riziko hluboké žilní trombozy a zvážen poměr přínosu a rizika zahájení profylaxe tromboembolické choroby.
5. Dávkování ang-II vychází z SPC přípravku, nicméně by mělo vždy zohledňovat individuální klinickou odpověď na jeho podávání. U pacientů, kde je ang-II podáván v kombinaci s ostatními

farmaky s vazokonstrikčním efektem a dochází ke zlepšování klinického stavu by měla být jako první snižována dávka ang-II.

6. Podání metylenové modři nenahrazuje podání ang-II a její případný klinický efekt je založen na odlišném mechanismu ve srovnání s ang-II.

III. Sběr klinických dat a nové expertní důkazy

1. Relevantní odborné společnosti by měly iniciovat a podporovat sběr strukturovaných dat umožňující analýzu účinku, bezpečnosti a klinického výsledku u pacientů, kde byl podáván ang-II.
2. Relevantní odborné společnosti by měly při nárůstu expertních důkazů v odborné literatuře a dostatečné klinické zkušenosti s ang-II iniciovat vznik reprezentativního mezioborového panelu k formulování národního operativního doporučení nebo jeho ekvivalentu pro podávání ang-II u definovaných klinických situací.

Závěr

Giapreza představuje významný pokrok v léčbě refrakterního vazoplegického šoku různé etiologie, kde selhává standardní terapie vazopresory typu noradrenalin, případně v kombinaci s vazopresinem. Dosavadní zkušenosti z vybraných pracovišť ČR podporují závěry publikovaných klinických studií a umožňují považovat přípravek Giapreza za látku, která rozšiřuje naše dosavadní spektrum postupů u pacientů s refrakterním oběhovým selháním na podkladě vazoplegie. K formulování jednoznačných doporučení pro použití ang-II však není v současnosti dostatek expertních důkazů ani publikovaných klinických zkušeností [38].

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o použití AI: Všechny informace a analýzy jsou výsledkem vlastního výzkumu, zkušeností a úsudku s důrazem na relevantní literaturu. **Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. Předpokládáme paralelní submission do časopisu *Cor et Vasa*. **Deklarace střetu zájmů:** Autoři deklarují neúčast firm na vzniku této publikace. HŘ: předsedající symposia „Angiotensin II – Clinical experience and practical aspects“ organizovaného firmou Medis Pharma během kongresu „Colours of Sepsis“ 2024 v Ostravě. **Souhlas se zněním článku:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu *Anesteziologie a intenzivní medicína*. **Podíl autorů:** Autorský podíl je uváděn v souladu s metodikou CRediT (Contributor Roles Taxonomy) <https://www.elsevier.com/researcher/author/policies-and-guidelines/credit-author-statement> (konceptualizace, metodologie, software, validace, formální analýza, provedení výzkumu/experimentu, analýza důkazů, zdroje, správa dat; psaní (originální návrh), psaní (připomínky k rukopisu, úpravy), vizualizace, vedení a koordinace, administrace projektu, získávání financí. Finálními editory textu byli Martin Balík a Vladimír Černý. MB: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace, administrace projektu, VČ: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), TT, HŘ, JB, MM, RK: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy). **Financování:** Vznik článku nebyl finančně podporován žádným komerčním či akademickým subjektem. Nikdo z autorů nebyl za svůj podíl na článku honorován. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Landoni G, Cortegiani A, Bignami E, De Pascale G, Donadello K, Donati A, et al. The use of angiotensin II for the management of distributive shock: expert consensus statements. *J Anesth Analg Crit Care*. 2024;4(1):56.
2. SUKL CMEC. decision on Giapreza 19. 1. 2023
3. Xourgia E, Exadaktylos AK, Chalkias A, Ziaka M. Angiotensin II in the treatment of distributive shock: a systematic-review and meta-analysis. *Shock*. 2024;62(2):155-64.
4. Coulson TG, Miles LF, Zarbock A, Burrell LM, Patel SK, von Groote T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system dynamics after targeted blood pressure control using angiotensin II or norepinephrine in cardiac surgery: mechanistic randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2023;131(4):664-72.
5. Sadjadi M, von Groote T, Weiss R, Strauß C, Wempe C, Albert F, et al. A Pilot Study of Renin-Guided Angiotensin-II Infusion to Reduce Kidney Stress After Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2024;139(1):165-73.
6. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2017;377(5):419-30.
7. Bellomo R, Zarbock A, Landoni G. Angiotensin II. *Intensive Care Med*. 2024;50(2):279-82.
8. Leisman DE, Privratsky JR, Lehman JR, Abraham MN, Yaipan OY, Brewer MR, et al. Angiotensin II enhances bacterial clearance via myeloid signaling in a murine sepsis model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(34):e2211370119.
9. Wieruszewski PM, Bellomo R, Busse LW, Ham KR, Zarbock A, Khanna AK, et al. Initiating angiotensin II at lower vasopressor doses in vasodilatory shock: an exploratory post-hoc analysis of the ATHOS-3 clinical trial. *Crit Care*. 2023;27(1):175.
10. Chawla LS, Russell JA, Bagshaw SM, Shaw AD, Goldstein SL, Fink MP, et al. Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3 (ATHOS-3): protocol for a phase III, double-blind, randomised controlled trial. *Crit Care Resusc*. 2017;19(1):43-9.
11. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med*. 2018;46(6):949-57.
12. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, McCurdy MT, Ham KR, Boldt DW, et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. *A Clinical Trial*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(9):1253-61.

13. Chappell MC, Schaich CL, Busse LW, Martin GS, Sevransky JE, Hinson JK, et al. Stronger association of intact angiotensinogen with mortality than lactate or renin in critical illness: post-hoc analysis from the VICTAS trial. *Crit Care*. 2024;28(1):333.
14. Eleuteri D, Montini L, Cutuli SL, Rossi C, Alcaro F, Antonelli M. Renin-angiotensin system dysregulation in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: a preliminary report. *Crit Care*. 2021;25(1):91.
15. Heinicke U, Adam E, Sonntagbauer M, von Knethen A, Zacharowski K, Neb H. Angiotensin II treatment in COVID-19 patients: more risk than benefit? A single-center experience. *Crit Care*. 2020;24(1):409.
16. Busse LW, Wang XS, Chalikhonda DM, Finkel KW, Khanna AK, Szerlip HM, et al. Clinical Experience With IV Angiotensin II Administration: A Systematic Review of Safety. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1285-94.
17. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. NOREPINEPHRINE: NOT TOO MUCH, TOO LONG. *Shock*. 2015;44(4):305-9.
18. Legrand M, Khanna AK, Ostermann M, Kotani Y, Ferrer R, Girardis M, et al. The renin-angiotensin-aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II. *Crit Care*. 2024;28(1):389.
19. Ostermann M, Boldt DW, Harper MD, Lim GW, Gunnerson K. Angiotensin in ECMO patients with refractory shock. *Crit Care*. 2018;22(1):288.
20. Levy B, Lescroart M, Combes A. Use of vasopressors and inotropes in ECMO. *Intensive Care Med*. 2024;50(3):463-6.
21. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care*. 2020;24(1):36.
22. Bansal M, Mehta A, Wieruszewski PM, Belford PM, Zhao DX, Khanna AK, et al. Efficacy and safety of angiotensin II in cardiogenic shock: A systematic review. *Am J Emerg Med*. 2023;66:124-8.
23. Cutler NS, Rasmussen BM, Bredeck JF, Lata AL, Khanna AK. Angiotensin II for Critically Ill Patients With Shock After Heart Transplant. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(9):2756-62.
24. Wieruszewski PM, Radosevich MA, Kashani KB, Daly RC, Wittwer ED. Synthetic Human Angiotensin II for Postcardiopulmonary Bypass Vasoplegic Shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(11):3080-4.
25. Jackson T, Corke C, Agar J. Enalapril overdose treated with angiotensin infusion. *Lancet*. 1993;341(8846):703.
26. Newby DE, Lee MR, Gray AJ, Boon NA. Enalapril overdose and the corrective effect of intravenous angiotensin II. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40(1):103-4.
27. Trilli LE, Johnson KA. Lisinopril overdose and management with intravenous angiotensin II. *Ann Pharmacother*. 1994;28(10):1165-8.
28. Chen A, Wong A. The Role of Angiotensin II in Poisoning-Induced Shock—a Review. *J Med Toxicol*. 2022;18(2):145-54.
29. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):174.
30. Ratnani I, Ochani RK, Shaikh A, Jatoi HN. Vasoplegia: A Review. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2023;19(4):38-47.
31. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-87.
32. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(5):509-18.
33. Balik M, Novotny A, Suk D, Matousek V, Maly M, Brozek T, et al. Vasopressin in Patients with Septic Shock and Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(5):685-8.
34. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care*. 2014;18(5):534.
35. Zangrillo A, Landoni G, Beretta L, Morselli F, Serpa Neto A, Bellomo R. Angiotensin II infusion in COVID-19-associated vasodilatory shock: a case series. *Crit Care*. 2020;24(1):227.
36. Agency EM. EU Panel Backs Angiotensin II (Giapreza) for Septic Shock 28. 6. 2019
37. Caragata R, Johnston SA, Chan JW, Starkey G, Bellomo R. Angiotensin-II and Thromboembolic Events: A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2024;52(12):1894-905.
38. Legrand M, Zarbock A. Ten tips to optimize vasopressors use in the critically ill patient with hypotension. *Intensive Care Med*. 2022;48(6):736-9.