

СОВРЕМЕННАЯ ВАЗОПРЕССОРНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ РЕАНИМАЦИОННОМ ОТДЕЛЕ (ОБЗОР)

*Андижанский государственный медицинский институт
ассистент кафедры анестезиологии реаниматологии и скорой медицинской помощи
О.А.Исмаилов*

*Андижанский государственный медицинский институт
магистр кафедры анестезиологии реаниматологии и скорой медицинской помощи
О.В.Мадаминов*

Резюме. Септический шок, как наиболее тяжелая форма течения сепсиса, характеризуется высокой летальностью, достигающей 40%, несмотря на использование самых современных стандартов диагностики и лечения. В патогенезе септического шока ведущая роль принадлежит вазоплегии, соответственно, и терапия обсуждаемого состояния предполагает использование вазоконстрикторов, наряду со стандартным назначением инфузионной терапии, антибиотиков и симптоматическим лечением. Выбор конкретного вазоактивного препарата — сложная задача для практикующего анестезиолога, т. к. наряду с, несомненно, положительными свойствами, каждый вазоконстриктор обладает своим спектром нежелательных побочных эффектов, что, конечно же, необходимо учитывать при определении тактики лечения.

Цель обзора: комплексная оценка многофакторного воздействия на пациента различных вазоконстрикторов для определения критериев выбора оптимального препарата (или комбинации препаратов) при септическом шоке. Поиск проводили по базам данных PubMed и Scopus, окончательный отбор 89 источников осуществили в соответствии со следующими критериями: отношение к теме данного обзора и характер статьи — в окончательный анализ вошли только рандомизированные контролируемые исследования, рекомендации и аналитические обзоры. Рассмотрели внешние и внутренние механизмы регуляции сосудистого тонуса, включая факторы вырабатываемые эндотелием (оксид азота, простагландин, эндотелин); вазоактивные метаболиты и аутокоиды — сигнальные молекулы локального действия (серотонин, простагландины, тромбоксан A₂). Соответственно, проанализировали препараты, механизм действия которых связан с влиянием на адренергические (адреналин, дофамин, норадреналин, фенилэфрин, добутамин), вазопрессиновые (вазопрессин, терлипрессин, селепрессин) рецепторы, синтетические аналоги ангиотензина (ангиотензин II) и препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом (метиленовый синий, левосимендан, гидрокортизон).

Заключение. Высокая эффективность норадреналина, его положительные гемодинамические эффекты делают этот препарат, во многом, универсальным средством для купирования септического шока. Однако рефрактерный шок обуславливает использование высоких доз норадреналина, что приводит к увеличению риска неблагоприятных реакций. Предотвратить подобные осложнения призвана сочетанная стимуляция адренергических и лиганда V — рецепторов терлипрессином. Однако, на сегодняшний день не существует четких рекомендаций по применению терлипрессина при септическом шоке, что ограничивает его использование в клинической практике.

Ключевые слова: сепсис; септический шок; вазопрессорная поддержка; вазоплегия

**MODERN VASOPRESSOR THERAPY OF SEPTIC SHOCK IN RESUSCITATION
DEPARTMENT (REVIEW)**

Andijan State Medical Institute

*Assistant at the Department of Anesthesiology,
Reanimatology and Emergency Medical Care*

O.A.Ismailov

Andijan State Medical Institute

*Master of the Department of Anesthesiology,
Reanimatology and Emergency Medical Care*

O.V. Madaminov

Summary. Septic shock, as the most severe form of sepsis, is characterized by high mortality reaching 40% despite the use of the most modern standards of diagnosis and treatment. In the thanatogenesis of septic shock, vasoplegia plays a leading role, respectively, and therapy of the condition under discussion involves the use of vasoconstrictors, along with the standard prescription of infusion therapy, antibiotics and symptomatic treatment. The choice of a specific vasoactive drug is a difficult task for a practicing anesthetist, as along with undoubtedly positive properties, vasoconstrictors each have their own spectrum of undesirable side effects, which, of course, must be taken into account when determining treatment tactics.

The aim of review: A comprehensive assessment of the multifactorial effect of various vasoconstrictors on the patient to determine the criteria for choosing the optimal drug (or a combination of drugs) in septic shock. The search was carried out using PubMed and Scopus databases, the final selection of 89 articles was carried out in accordance with the following criteria: relevance to the topic of this review and the nature of the article — only randomized controlled trials, guidelines and analytical reviews were included in the final analysis. External and internal mechanisms of vascular tone regulation are considered, including factors produced by endothelium (nitric oxide, prostacyclin, endothelin); vasoactive metabolites and autocooids — signal molecules of local action (serotonin, prostaglandins, thromboxane A₂). Accordingly, drugs were analyzed the mechanism of action of which is related to the effect on adrenergic (adrenaline, dopamine, norepinephrine, phenylephrine, dobutamine), vasopressin (vasopressin, terlipressin, selepressin) receptors, synthetic analogues of angiotensin (angiotensin II) and drugs the non-vasopressor effect of which is not linked with the receptor apparatus (methylene blue, levosimendan, hydrocortisone).

Conclusion. The high effectiveness of norepinephrine, its positive hemodynamic effects make the drug under discussion, in many ways, a universal remedy for the relief of septic shock. However, refractory shock may require the introduction of such high doses of norepinephrine that the occurrence of adverse reactions will become practically inevitable. The combined use of adrenergic and ligand V receptors, terlipressin, is intended to prevent these complications. However, to date, there are no clear recommendations on the use of terlipressin in septic shock, which limits its use in clinical practice.

Keywords: sepsis, septic shock; vasopressor support; vasoplegia

Введение. Летальность при сепсисе и септическом шоке в настоящее время достигает 40% и сохраняется на высоком уровне, несмотря на новые методы диагностики и лечения [1]. Клиническая картина раннего периода септического шока во многом обусловлена вазоплегическим синдромом [1], определяющее значение в лечении которого играет восполнение внутрисосудистого объема жидкости [2]. Однако, нарушение проницаемости сосудистой стенки, возникающее при сепсисе, приводит к снижению эффективности инфузионной терапии, а избыточная инфузия, сама по себе, может нанести серьезный вред пациенту [3]. Тяжелая вазоплегия, особенно характерная для септического шока, диктует необходимость применения вазопрессоров которые призваны поддержать адекватную перфузию органов в условиях ограниченного применения массивной инфузионной терапии [4]. Септический шок является вариантом перераспределительного шока с вазоплегией, выраженность которой во многом предопределяет исход лечения [5]. Знание основных механизмов развития вазоплегии и методов ее коррекции с использованием вазопрессоров — необходимое условие успешной терапии обсуждаемого состояния.

Цель обзора — комплексная оценка многофакторного воздействия на пациента различных вазоконстрикторов для определения критериев выбора оптимального препарата (или комбинации препаратов) при септическом шоке.

Методы поиска и анализа литературных источников. Поиск соответствующих статей был проведен по базам данных PubMed и Scopus с использованием следующих ключевых слов: [Sepsis]; [Septic shock]; [Vasopressors + septic shock]; [norepinephrine + septic shock]; [norepinephrine + complications]; [terlipressin + septic shock]; [Dopamine+ septic shock]; [Methylene blue +septic shock]; [catecholamine+septic shock]; [angiotensin II]; [selepressin], [Glucocorticoid + septic shock]. Окончательный отбор 89 статей осуществляли в соответствии со следующими критериям: отношение к теме данного обзора и характер статьи — в окончательный анализ вошли только рандомизированные контролируемые исследования, рекомендации и аналитические обзоры.

Механизмы развития вазоплегии при септическом шоке. Тонус сосудов определяется расположенными в их стенках гладкомышечными клетками (ГМКС) [1], основным регулятором деятельности которых является изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) [6]. Внешняя регуляция осуществляется благодаря влиянию симпатической иннервации и вазоактивных гормонов [6]. А внутренние регуляторы сосудистого тонуса включают в себя [6]: 1. факторы вырабатываемые эндотелием (оксид азота, простациклин, эндотелин) [7]; 2. вазоактивные метаболиты (образовавшиеся в результате ацидоза, гипоксии, или других повреждающих факторов) например — пероксид водорода; 3. аутокоиды — сигнальные молекулы локального действия (серотонин, простагландины, тромбоксан А₂). Оксид азота (NO). При септическом шоке происходит активация NO — синтаз [8], что увеличивает выработку NO в несколько раз и приводит к неконтролируемой вазодилатации, ингибированию пролиферации ГМКС [8–10]. Течение шока усугубляется тем, что чрезмерная выработка NO снижает реактивность адренергических рецепторов [11]. Простагландины. При септическом шоке увеличивается образование изоформы циклооксигеназы 2 типа и усиливается синтез простациклина [12], что способствует неконтролируемой вазодилатации [13, 14]. Эндотелин 1 (ET1). Возникающие при сепсисе гипоксия, ишемия, стресс стимулируют образование ET1.

Данный пептид действует как вазоконстриктор [15, 16], но в условиях воспалительного процесса, ET1 может приводить к негативным эффектам путем активации сигнальных путей, усиливающих синтез интерлейкина-1 [5], фактора некроза опухолей α [17] и интерлейкина-6 [18]. Ацидоз возникающий вследствие недостаточности тканевой перфузии, гипоксии и митохондриальной дисфункции приводит к прогрессированию шока и развитию полиорганной недостаточности [19]. Выраженный ацидоз может приводить к снижению чувствительности сосудов к катехоламинам вазопрессорам [20, 21]. Свободные радикалы кислорода. Нарушение взаимодействия эндотелиальных ферментов NO-синтазы может вызвать увеличение образования активных форм кислорода и усилить митохондриальную дисфункцию [22]. Супероксидный анион разлагает NO, избыточно образующийся при шоке, и вызывает гиперпродукцию пероксинитрита [23]. Пероксинитрит, действуя как мощный окислитель, провоцирует развитие клеточной дисфункции и вазоплегии [24]. Сероводород. При сепсисе значительно увеличивается образование сероводорода (H_2S), он легко диффундирует в ГМКС и способствует развитию вазоплегического шока через ряд кислород-зависимых механизмов, активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов [25, 26]. Но, в тоже время, H_2S , взаимодействуя с NO, может ослаблять действие последнего [27]. Неэндотелиальный механизм. Чрезмерная активация калиевых каналов приводит к гиперполяризации мембраны ГМКС, что сопровождается закрытием потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов и развитием вазодилатации. Кроме этого ионы K^+ опосредованно потенцируют сосудистую дисфункцию, гипоксию, снижение pH и увеличение концентрации лактата в крови [28]. Снижение чувствительности сосудов к вазопрессорам может формироваться за счет нескольких механизмов [29]. Так, неконтролируемая устойчивая гиперактивация симпатической нервной системы приводит к потере сердечно-сосудистой изменчивости (неадекватная тахикардия при относительно низком артериальном давлении (АД)), чрезмерной выработке катехоламинов и, как следствие, десенситизации катехоламиновых рецепторов. Данная триада увеличивает потребность в экзогенных катехоламинах для поддержания целевых показателей гемодинамики [30]. Гипочувствительность на клеточном уровне при септическом шоке возникает за счет десенситизации: адренергических рецепторов, рецепторов к вазопрессину 1 типа, ангиотензину типа 1, что происходит уже на начальной фазе шока [31]. Но, видимо, рецепторы вазопрессина менее чувствительны к агонистической стимуляции из-за низких концентраций вазопрессина в крови при шоковых состояниях [30, 32, 33]. Внутриклеточный механизм гипочувствительности во многом обусловлен NO [34]. Он активирует кальций-чувствительные и АТФчувствительные калиевые каналы, фосфатазу легкой цепи миозина и образование циклического гуанозинмонофосфата, что способствует развитию вазодилатации [11]. Другие механизмы, также участвующие в вазодилатации, включают пути активации простаглицина и циклооксигеназы второго типа [35].

Вазопрессорная терапия при септическом шоке. Вазопрессорная терапия применяется для коррекции гипотензии при неэффективности инфузионной терапии (ИТ) [5] — невозможности поддержания АД_{ср} > 65 мм рт. ст. после коррекции гиповолемии (стартовая ИТ в дозе 30 мл/кг, в течение первых трех часов [36] септического шока с достижением ЦВД > 120 мм H₂O) [2]. Оправдано и более раннее применение вазопрессоров — еще до окончания инфузионной терапии — с целью уменьшения объема

инфузионной терапии в первые сутки септического шока [37], а также для уменьшения риска развития полиорганной недостаточности и увеличения выживаемости [38]. Вазопрессорные препараты можно разделить на четыре группы: 1. адренергические (адреналин, дофамин, норадреналин, фенилэфрин, добутамин); 2. препараты, воздействующие на вазопрессиновые рецепторы (вазопрессин, терлипрессин, селепрессин); 3. препараты, воздействующие на рецепторы ангиотензина 1 типа (синтетический ангиотензин II); 4. препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом (метиленовый синий, левосимендан, гидрокортизон).

Адренергические вазопрессоры. Адреналин — мощный неселективный α и β -агонист. В низких дозах (до 0,1 мкг/кг/мин) преобладают β -эффекты, что приводит к повышению сократимости миокарда и, как следствие, к увеличению частоты сердечных сокращений. При использовании более высоких доз адреналина, преобладает α -1-опосредованный сосудосуживающий эффект [39]. Его эффективность сопоставима с другими вазопрессорами, сила иноконстрикции сравнима с комбинацией норадреналина и добутамина [39]. Не выявлено различий в летальности при применении адреналина в сравнении с норадреналином (НА) [40, 41], либо комбинацией НА с добутамином [42]. Несмотря на это, применение адреналина при септическом шоке рекомендовано лишь в виде вазопрессора второй линии — для купирования гипотензии в случае если введение НА не позволяет достичь целевых параметров гемодинамики [2]. Обусловлено это тем, что препарат обладает рядом негативных эффектов на систему кровообращения: увеличивает частоту сердечных сокращений — а, следовательно, увеличивает потребность миокарда в кислороде, увеличивает риск нарушений ритма сердца [40, 41], и способен вызывать гиперлактатемию [2]. Дофамин является биохимическим предшественником НА. Обладая кардиотоническим действием, увеличивает АД ср за счет увеличения ударного объема и частоты сердечных сокращений [2], в малых и средних дозах стимулирует β -адренорецепторы, в больших дозах — α -адренорецепторы. Повсеместное применение препарата при септическом шоке не рекомендовано [2, 40, 43]. Обусловлено это тем, что, как было показано в исследовании De Backer D. et al. в 2010 г., применение допамина чаще, чем применение НА, вызывает нарушения ритма: (24,1 и 12,4%, соответственно, $p < 0,001$) [44]. Кроме того, значительное увеличение частоты сердечных сокращений приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и риску его ишемии. При септическом шоке применение допамина, как альтернативы НА, допускается только у пациентов с низким риском тахикардий и при наличии абсолютной или относительной брадикардии [2]. Использование этого препарата для «нефропротекции», как это рекомендовалось еще совсем недавно [45], сегодня признано неоправданным [2], так как нет убедительных доказательств его эффективности в отношении улучшения почечного кровотока, увеличения темпа диуреза и снижения потребности в заместительной почечной терапии [44, 46]. Фенилэфрин — агонист α 1-адренергических рецепторов. Применение фенилэфрина при сепсисе ограничено ситуациями, при которых использование НА может привести к увеличению риска жизнеугрожающих аритмий; при достаточно высоком сердечном выбросе, но с сохраняющейся при этом гипотензией; либо как дополнительного препарата при рефрактерной гипотензии [47]. Его применение в данных случаях объясняется тем, что фенилэфрин по сравнению с НА эффективнее снижает частоту сердечных сокращений и

повышает системное сосудистое сопротивление без изменения других гемодинамических параметров, что было выявлено Jain G. et al. в 2010 г. ($p < 0,001$) [48]. При этом следует помнить, что у пациентов с сердечной патологией фенилэфрин приводит к снижению сердечного выброса [47], а потенцируемая им вазоконстрикция внутренних органов может усугубить их ишемию [42].

Норадреналин является производным допамина, обладает очень мощным вазопрессорным эффектом и является препаратом первой линии для коррекции гипотензии при септическом шоке [2, 5]. Введение НА приводит к мобилизации сосудистого объема, возникновению умеренного инотропного эффекта [49], увеличивает конечный диастолический объем и сердечный индекс [50]. При этом не происходит увеличение частоты сердечных сокращений, а, следовательно, не возрастает потребность миокарда в кислороде [2, 44]. Кроме этого, выбор НА в качестве препарата первой линии связан с меньшим риском возникновения аритмий [42], и ассоциирован с более низкой летальностью, в сравнении с допамином [40, 42], что подтверждается исследованием Avni T. et al. (2015 г.) в котором продемонстрировано снижение летальности на 11% (RR 0,89: 95% CI 0,81–0,98, высокая достоверность) [40]. Высокая эффективность препарата, положительные гемодинамические эффекты делают НА во многом универсальным средством для купирования гипотензии, вызванной септическим шоком [2]. Однако, при превышении дозы 0,5 мг / кг / мин происходит снижение эффективности препарата и для дальнейшего увеличения АДср необходимо экспоненциальное увеличение дозы НА [51–53]. Рефрактерный шок может потребовать введения доз, превышающих рекомендуемые (до 1 мкг/кг/мин), что увеличивает риск норадреналин-опосредованных неблагоприятных реакций. Auchet T. et al. (2017 г.) определили, что возникновение некроза пальцев, обусловленного применением НА, возможно при использовании дозы 1 мкг/кг/мин в течении 1 часа, а серьезные изменения микроциркуляции развиваются у 6% пациентов [54]. При использовании НА в дозе более 2 мкг/кг/мин могут возникать необратимые нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии пальцев рук и требующие их ампутации. Также имеются сведения о том, что высокие дозы НА могут приводить к ишемии губ [55]. В своем исследовании Cox J. et al. (2015 г.) выявили, что использование высоких доз НА, является значительным фактором риска развития пролежней у септических пациентов ($r=0,119$; $p=0,04$) [56]. Превышение дозы 0,6 мкг/кг/мин приводит к развитию пролежней у 50% пациентов [57, 58].

Высокая доза НА, превышающая 1 мкг/ кг/мин является независимым предиктором высокой летальности у пациентов с септическим шоком [59, 60]. В ходе исследования Auchet T. et al. (2017 г.) определили, что при инфузии НА в дозе более 1 мкг/кг/мин летальность достигает 65,1% [54], а по сведениям Jenkins C. R. (2009 г.) при дозе более 2 мкг/кг/мин она составляет 96,4% [61]. Современные рекомендации гласят, что дозы, превышающей 1 мкг/кг/мин следует избегать, а применение НА должно быть прекращено как можно раньше с целью снижения рисков развития неконтролируемой вазоконстрикции, некрозов кишечника, кожи и пальцев [55]. Приведенные данные заставляют задуматься о применении второго вазопрессорного препарата для снижения дозы НА с целью нивелирования его побочных эффектов, связанных с применением в высоких концентрациях. Однако ни одно современное руководство не дает четких рекомендаций относительно того, при какой дозе НА должен быть применен второй

вазопрессор и какой должна быть стартовая доза второго препарата в зависимости от начальной дозы инфузии НА [62]. Добутамин — синтетический катехоламин, являющийся сильным агонистом β -1 адренорецепторов и слабым агонистом β -2 адренорецепторов, в то же время имеет мягкий α -1 эффект, который проявляется при дозах более 15 мкг / кг / мин [47]. Современные рекомендации говорят о применении добутамина у пациентов со стойкой гипоперфузией [63], сохраняющейся после проведенной адекватной инфузионной терапии и при использовании вазопрессорных препаратов [2]. При введении препарата в дозе, не превышающей 2,5 мкг/кг/мин, происходит увеличение ударного объема и АД без изменения частоты сердечных сокращений. Дальнейшее увеличение дозы обеспечивает рост показателей только за счет увеличения частоты сердечных сокращений [39]. Роль добутамина при септическом шоке неоднозначна. Введение препарата даже в низких дозах может увеличить потребность миокарда в кислороде, и провоцировать нарушения ритма [47]. Его эффективность доказана только при систолической дисфункции миокарда [64], а при диастолической дисфункции, динамической левожелудочковой обструкции показатели деятельности сердца, напротив, могут ухудшиться [39]. Предполагаемой причиной гетерогенных ответов на введение добутамина являются изменения картины септического шока и происходящих патофизиологических процессов в каждой его период. Наряду с этим происходят изменения в адренергических рецепторах, приводящие к снижению их чувствительности и, как следствие, к изменению ответа на катехоламины [39].

Препараты действующие на вазопрессиновые рецепторы. Вазопрессин (AVP) — эндогенный пептидный гормон задней доли гипофиза, взаимодействуя с рецепторами к вазопрессину I типа в ГМКС вызывает вазоконстрикторный эффект [65]. Однако при взаимодействии с вазопрессиновыми рецепторами 2 типа он может приводить к задержке жидкости в организме, тромбозам микроциркуляторного русла, вазодилатация [66]. Течение септического шока предполагает относительный дефицит эндогенного AVP, его устранение за счет экзогенного поступления повышает тонус сосудов, что объясняет целесообразность применения вазопрессина [67]. В настоящее время препарат рекомендован в качестве дополнения к НА с целью уменьшения дозы последнего при поддержании целевых показателей гемодинамики [2], или для увеличения АД до целевого значения, при условии, что монотерапия НА оказалась не эффективной [2]. Превышение рекомендуемой дозы (0,03 ед/мин), ввиду выраженных побочных эффектов (ишемия миокарда, нарушение микроциркуляции внутренних органов, пальцев), является крайней мерой и используется при отсутствии эффекта от использования других вазопрессоров [68]. AVP, даже в минимальной дозе, эффективно повышает АД у пациентов с резистентной гипотензией при септическом шоке [69, 70], благодаря сохранению его вазоконстрикторной активности при ацидозе. Исследование Bihari S. et al. (2014 г.), оценивающее добавление AVP к НА пациентам на ранних стадиях септического шока, показало, что применение второго вазоактивного препарата позволило быстрее достичь целевого АДср в сравнении с монотерапией НА (5,7 часов и 7,6 ч соответственно, $p=0,058$), и привело к более быстрому разрешению органной дисфункции [71]. Эти данные позволяют предположить, что коррекция дефицита AVP на ранней стадии сокращает время нахождения пациентов в состоянии септического шока [72]. Ряд проведенных исследований не выявил различий летальности при использовании AVP либо НА [2, 73,

74]. Однако, не так давно проведенное достаточно крупное рандомизированное исследование Russell J. A. et al. (2008 г.) показало, что в группе пациентов, получавших вазопрессин, имелась тенденция к снижению летальности в сравнении с группой пациентов, получавших НА (32,2% против 40,5%, $p=0,12$). Между тем, применение AVP приводит к ряду положительных эффектов: снижению частоты острого почечного повреждения при септическом шоке на 18,8% по сравнению с монотерапией НА ($p=0,03$). Соответственно уменьшается потребность в заместительной почечной терапии [75]. К сожалению, препарат в России не зарегистрирован и поэтому в клинической практике не используется. Терлипрессин (ТР) обладает сходными с вазопрессином эффектами, более продолжительным действием [76] и более избирателен к рецепторам вазопрессина I типа [70]. Это способствует более выраженной вазоконстрикции с наименьшими побочными эффектами при его применении [73, 77, 78]. Гемодинамическая эффективность при непрерывной инфузии обоих препаратов равнозначна [79]. ТР, стабилизируя и нормализуя гемодинамику, улучшает перфузию тканей, способствует оксигенации крови, повышает темп диуреза, уменьшает содержание лактата в крови, снижая тем самым частоту осложнений. Малая доза препарата может быть рекомендована в качестве вазопрессорной поддержки первой линии в случаях рефрактерной гипотензии при септическом шоке [70]. Сравнение непрерывной инфузии ТР с монотерапией НА не выявило различий в частоте достижения АД_{ср}, достаточного для адекватной перфузии тканей [70]. Побочные эффекты, связанные с введением этих препаратов, по сведениям Choudhury A. et al. (2017 г.), были сопоставимы в исследуемых группах (70,5 против 44,4%, соответственно, $p=0,06$) [80]. Длительный период полувыведения позволяет использовать ТР в виде болюсного введения, но при этом возрастает риск чрезмерной вазоконстрикции и снижения доставки кислорода к периферическим тканям. Непрерывная инфузия ТР при равнозначном гипертензивном эффекте не сопровождается выраженным снижением сердечного выброса [73], что делает данный тип введения предпочтительным. Небольшие дозы ТР (1,3 мкг/кг/ч) в качестве дополнения к НА сокращают время достижения целевых параметров гемодинамики по сравнению с монотерапией НА [73, 81]. При высокой потребности в вазопрессорной поддержке дополнение инфузии НА непрерывной инфузией ТР в вышеуказанной дозе уменьшает расход основного вазопрессора, тем самым снижается риск развития НА-опосредованных осложнений [81]. Кроме того, имеются данные, что использование терлипрессина улучшает почечное кровообращение, это может быть полезным для восстановления почечных функций в случае их нарушений [80].

Однако, мета-анализ проведенный Zhu Y. et al. (2019 г.), включающий 10 исследований (928 пациентов), не выявил различий летальности в группах пациентов, получавших ТР либо катехоламин ($OR=0,94$; 95% ДИ от 0,85 до 1,05; $I^2=0\%$; $p=0,28$). Вместе с тем, было показано, что в первой группе продолжительность ИВЛ была меньше [82]. Разнообразие вариантов комбинации с другими вазопрессорами и режимов дозирования ТР не позволяют в настоящий момент определить оптимальную стратегию применения данного препарата, а также объективно оценить его побочные эффекты и осложнения. Это ограничивает широкое применение терлипрессина при шоковых состояниях [2]. Селепрессин — синтетический селективный агонист вазопрессиновых рецепторов 1a типа короткого действия. Аналогично вазопрессину является эффективным вазопрессорным

препаратом при резистентном септическом шоке [83]. Однако в отличие от него лишен побочных эффектов AVP, так при его применении не происходит задержка воды и не высвобождается прокоагулянтный фактор Вильдебранта [29]. В настоящий момент имеется лишь одно РКИ, посвященное применению селепрессина у пациентов с септическим шоком [83]. По данным Russell J. A. et al. (2017 г.), использование этого вазопрессора в дозе 2,5 нг/кг/мин эффективно повышало АД ср, одновременно с этим снижая потребность в НА. Применение селепрессина уменьшало частоту развития полиорганной недостаточности и 7-дневную летальность так же демонстрируют положительный эффект (23 против 54% в контрольной группе, $p < 0,02$). При оценке 28-дневной летальности различий между группами не выявили, что, возможно, является следствием ограничения инфузии исследуемого препарата сроком в 7 дней [83]. При этом в ходе исследования были зарегистрированы нежелательные эффекты связанные с чрезмерной стимуляцией вазопрессиновых рецепторов первого типа — цианоз, периферическая ишемия, миокардит. Учитывая единичность исследования и малый объем выборки провести полноценный анализ осложнений применения препарата не представляется возможным. Для выявления свойств препарата требуются дополнительные крупномасштабные исследования, сравнивающие эффекты селепрессина и AVP. Несмотря на множество потенциально положительных эффектов, в том числе — возможность улучшить результаты лечения пациентов с септическим шоком, препарат на территории России не зарегистрирован и применение его не разрешено.

Препараты, воздействующие на рецепторы ангиотензина 1 типа. Ангиотензин II — синтетический аналог эндогенного ангиотензина, образующегося в организме при активации ренин-ангиотензиновой системы вследствие гипоперфузии почек [84]. Препарат вызывает прямую вазоконстрикцию, связываясь с рецепторами ангиотензина I типа в ГМКС, увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция в ГМКС, потенцирует увеличение секреции НА, вазопрессина, что приводит к вазоконстрикторному эффекту. Однако чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов может приводить к дезактивации AT II, что способствует рефрактерной гипотензии. Большинство проведенных исследований было посвящено применению AT II в различных дозах в роли дополнительного к НА вазопрессорного агента при рефрактерном септическом шоке. Эффекты монотерапии AT II не изучены. Предположительно эффективной начальной дозой введения является 2–10 нг/кг/мин [51]. Введение AT II при рефрактерном септическом шоке позволяет эффективно повысить АД, и снизить потребность в дозе вводимого НА [51, 85]. Но при использовании препарата существует риск возникновения таких побочных эффектов, как гипертензия, алкалоз, цианоз, чрезмерная вазоконстрикция и аритмии, но их вероятность вполне сопоставима с частотой возникновения подобных осложнений при применении монотерапии НА. Исследование Khanna A. et al. (2017 г.) не выявило различий по 28-дневной летальности при использовании AT II либо НА (46 и 54% соответственно, $p = 0,12$) [51]. В рамках проведенного исследования не планировали сравнение частоты возникновения ОПП и потребности в ЗПТ, однако было установлено, что потребность в ЗПТ была ниже в группе применения AT II, чем в группе с плацебо [51]. Малочисленность и отсутствие сравнительных исследований с другими не адренергическими вазопрессорами в

совокупности с недоказанной экономической эффективностью ограничивает применение АТ II в мировой практике. В Узбекистане же препарат и вовсе не зарегистрирован.

Препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом Метиленовый синий — водорастворимый краситель, который ингибирует образование синтаз NO и гуанилатциклазы [86], что вопрос о необходимости данной терапии актуален для пациентов, получающих 2 и более вазопрессорных препарата [2]. Рекомендуемые дозы гидрокортизона при рефрактерном септическом шоке составляют 100 мг каждые 8 часов или 50 мг каждые 6 часов, возможно также введение препарат в виде непрерывной инфузии в дозе 200 мг/сутки [2]. **Заключение.** Высокая эффективность НА, его положительные гемодинамические эффекты делают этот препарат, во многом, универсальным средством для купирования септического шока.

Литература

1. Burgdorff A.-M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res.* 2018; 46 (4): 1303–1310. PMID: 29332515, DOI: 10.1177/0300060517743836
2. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B, Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E, Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
3. Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I., Cordemans C., Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 361–380. PMID: 25432556, DOI: 10.5603/AIT.2014.0060
4. Colling K.P., Banton K.L., Beilman G.J. Vasopressors in Sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19 (2): 202–207. PMID: 29336676, DOI: 10.1089/sur.2017.255
5. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Под редакцией академика РАН Б.Р. Гельфанда — 4-е издание, дополненное и переработанное — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2017 г. ISBN 978-5-8948-1988-4
6. Lambden S., Creagh-Brown B.C., Hunt J., Summers C., Forni L.G. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care.* 2018; 22: 174–181. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1
7. Ильина Я. Ю., Фот Е. В., Изотова Н. Н., Сметкин А. А., Волков Д. А., Яковенко Э. А., Чернова Т. В., Кузьков В. В., Киров М. Ю. Взаимосвязь эндотелиального гликокаликса с гемодинамикой и метаболизмом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (6): 10–19. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19

8. Seddon M.D., Chowienczyk P.J., Brett S.E., Casadei B., Shah A.M. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. *Circulation*. 2008; 117 (15): 1991–1996. PMID: 18391107, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744540
9. Lange M., Enkhbaatar P., Nakano Y., Traber D.L. Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective. *Front Biosci*. 2009; 14: 1979–1989. PMID: 19273179, DOI: 10.2741/3357
10. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327 (6122): 524–526. PMID: 3495737, DOI: 10.1038/327524a0
11. Landry D.W., Oliver J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001; 345: 588–595. DOI: 10.1056/NEJMra002709
12. Riedo F.X., Munford R.S., Campbell W.B., Reisch J.S., Chien K.R., Gerard R.D. Deacylated lipopolysaccharide inhibits plasminogen activator inhibitor-1, prostacyclin, and prostaglandin E2 induction by lipopolysaccharide but not by tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol*. 1990; 144 (9): 3506–3512. PMID: 2109778
13. Parkington H.C., Coleman H.A., Tare M. Prostacyclin and endothelium dependent hyperpolarization. *Pharmacol Res*. 2004; 49 (6): 509–514. PMID: 15026028, DOI: 10.1016/j.phrs.2003.11.012.
14. Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev*. 1999; 79 (4): 1193–1226. PMID: 10508233, DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1193
15. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332 (6163): 411–415. PMID: 2451132, DOI: 10.1038/332411a0
16. Luscher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000; 102 (19): 2434–2440. PMID: 11067800, DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2434
17. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 2: 32–39 DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
18. Yeager M.E., Belchenko D.D., Nguyen C.M., Colvin K.L., Ivy D.D., Stenmark K.R. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 46 (1): 14–22. PMID: 21778413, DOI: 10.1165/rcmb.2010-0506OC.
19. Kimmoun A., Novy E., Auchet T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015; 19: 175–187. PMID: 25887061, DOI: 10.1186/s13054-015-0896-7
20. Russell J.A. Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (4): 226–244. PMID: 21892977, DOI: 10.1186/cc8224
21. Velissaris D., Karamouzou V., Ktenopoulos N., Pierrakos C., Karanikolas M. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015: 605–830. PMID: 26294968, DOI: 10.1155/2015/605830

22. Förstermann U., Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113 (13): 1708– 1714. PMID: 16585403, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532
23. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., Hooper M.H., Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe Sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017; 151 (6): 1229–1238. PMID: 27940189, DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
24. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N., Pacher P. Role of peroxynitrite in the cardiovascular dysfunction of septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11 (2): 196–207. PMID: 23506498, DOI: 10.2174/1570161111311020009.
25. Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6 (11): 917–935. PMID: 17948022, DOI: 10.1038/nrd2425
26. Koenitzer J.R., Isbell T.S., Patel H.D., Benavides G.A., Dickinson D.A., Patel R.P., Darley-Usmar V.M., Lancaster J.R. Jr., Doeller J.E., Kraus D.W. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O₂-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292 (4): H1953–60. PMID: 17237242, DOI: 10.1152/ajpheart.01193.2006
27. Ali M.Y., Ping C.Y., Mok Y.Y., Ling L., Whiteman M., Bhatia M., Moore P.K. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br J Pharmacol*. 2006; 149 (6): 625–634. PMID: 17016507, DOI: 10.1038/sj.bjp.0706906
28. Keung E.C., Li Q. Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in Guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest*. 1991; 88 (5): 1772– 1777. PMID: 1939661, DOI: 10.1172/JCI115497
29. Levy B., Fritz C., Tahon E., Jacquot A., Auchet T., Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 52–62. PMID: 29486781, DOI: 10.1186/s13054-018-1967-3.
30. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11: 139–149. PMID: 23506493, DOI: 10.2174/1570161111311020004
31. Ghosh S., Liu M.S. Changes in alpha-adrenergic receptors in dog livers during endotoxic shock. *J Surg Res*. 1983; 34 (3): 239–245. PMID: 6300552, DOI: 10.1016/0022-4804(83)90066-5.
32. Barrett L.K, Singer M., Clapp L.H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35: 33–40. PMID: 17133186, DOI: 10.1097/01.CCM.0000251127.45385.CD
33. Morales D., Madigan J., Cullinane S., Chen J., Heath M., Oz M., Oliver J.A., Landry D.W. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*. 1999; 100: 226– 229. PMID: 10411844, DOI: 10.1161/01.cir.100.3.226
34. Spink J., Cohen J., Evans T.J. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*. 1995; 270 (49): 29541–7. PMID: 7493996, DOI: 10.1074/jbc.270.49.29541
35. Boillot A., Massol J., Maupoil V., Grelier R., Bernard B., Capellier G., Berthelot A., Barale F. Myocardial and vascular adrenergic alterations in a rat model of endotoxin shock: reversal by an antitumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody. *Crit Care Med*. 1997; 25: 504–511. PMID: 9118669, DOI: 10.1097/00003246-199703000-00021

36. Сапичева Ю.Ю., Лихванцев В.В., Петровская Э.Л., Лопатин А.Ф. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. Москва: Москва; 2015. 35 с. ISBN 978-5-98511-299-3
37. Rachoin J.-S. and Dellinger R. Timing of norepinephrine in septic patients: NOT too little too late. Crit Care. 2014; 18 (6): 691–692. PMID: 25672524, DOI: 10.1186/s13054-014-0691-x.
38. Arslantas M.K., Gul F., Kararmaz A., Sungur F., Ayanoglu H.O., Cinel I. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis. Intensive Care Med Exp.