



И.А. Йовенко, И.В. Балака,
КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» ДОР,
КУ «Клинический онкологический диспансер» ДОР

Вазопрессорные и инотропные агенты в интенсивной терапии циркуляторного шока (обзор литературы)

Циркуляторный шок – это состояние на фоне выраженной гипотензии, при котором перфузия тканей не обеспечивает их потребностей в кислороде, иначе говоря, доставка кислорода (DO_2 – Delivery of Oxygen) не соответствует потреблению кислорода (VO_2). Под гипотензией понимают систолическое артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст. и/или среднее АД ($AD_{cp.}$) < 60-70 мм рт. ст. [1, 3].

Большинство случаев циркуляторного шока характеризуются низким сердечным выбросом (СВ). Сердечный выброс является производным ударного объема (УО) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и основным фактором, определяющим $AD_{cp.}$ и DO_2 :

$$СВ = УО \times ЧСС;$$

$$AD_{cp.} = СВ \times ССС;$$

$$DO_2 = CaO_2 \times СВ,$$

где ССС – системное сосудистое сопротивление, CaO_2 – содержание кислорода в артериальной крови.

Оптимизация УО и ЧСС улучшит СВ, $AD_{cp.}$ и DO_2 с учетом того, что УО и производительность миокарда определяются пятью факторами, в дополнение к инотропному (сократимость): (1) ЧСС и ритм, (2) поток крови в миокарде, (3) преднагрузка, (4) постнагрузка и (5) диастолическая функция [2].

Если циркуляторный шок не удастся быстро скорректировать, развивается тканевая гипоксия и клеточная смерть. В основе шока могут лежать проблемы, связанные с синдромом малого СВ (гиповолемическая, кардиогенная, обструктивная) или с гиперкинетическим состоянием (перераспределительная), а также может наблюдаться сочетание этих причин [3].

Летальность, связанная с циркуляторным шоком в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), составляет до 16% при травме и острой гиповолемии [4], 48% – при кардиогенном шоке [5] и до 60% – при септическом шоке [6].

Для повышения DO_2 при лечении шока используют следующие методы: гидравлические (внутривенная жидкость), фармакологические, гематологические (эритроциты), инфузионные и механические. Фармакологическое лечение может включать вазопрессорную и инотропную терапию. Вазопрессоры изменяют тонус сосудов, увеличивая ССС и, таким образом, повышая АД, без обязательного влияния на СВ. Инотропные агенты увеличивают СВ без необходимости увеличения кровяного давления. Другой класс вазоактивных препаратов – вазодилататоры – иногда используют для уменьшения ССС и косвенного увеличения СВ и DO_2 .

Целевыми точками реанимационных мероприятий, направленных на поддержание DO_2 , при всех типах циркуляторного шока являются:

- первичная реанимация – быстрое восстановление нормального перфузионного давления ($AD_{cp.} > 60-65$ мм рт. ст.);
- вторичная реанимация – быстрое восстановление адекватной DO_2 .

Сердечный выброс является основным фактором, определяющим $AD_{cp.}$ и DO_2 . Однако $AD_{cp.}$ связано с СВ и ССС. Таким образом, временное увеличение и поддержание ССС с помощью вазопрессоров является приемлемым для достижения $AD_{cp.} > 60-65$ мм рт. ст., пока проводятся мероприятия вторичной реанимации.

После успешной первичной реанимации вторичная реанимация предполагает в первую очередь обеспечение достаточного циркулирующего объема крови (коррекция гиповолемии),



а затем – проведение целенаправленной терапии (GDT – Goal Directed Therapy) с использованием жидкостей и/или вазоактивных агентов, в случае необходимости, для достижения целевых гемодинамических показателей.

Наиболее перспективным современным способом количественной оценки СВ и УО считают Doppler-сканирование, в том числе интраоперационную чрезпищеводную эхокардиографию, что позволяет быстро и точно диагностировать этиологию интраоперационной гипотензии и оценить результаты терапевтического вмешательства даже у пациентов с высоким риском путем мониторинга сердечного объема/преднагрузки и функции сердца.

В зависимости от вида шока компенсаторные реакции, регулируемые симпатической нервной системой, проявляются по-разному (табл. 1) [7].

Продолжаются дискуссии о целесообразности и обоснованности раннего использования вазопрессоров и об их выборе для ранней интенсивной терапии (ИТ) гиповолемического шока. Показано, что использование вазопрессоров в дополнение к инфузии, в сравнении только с инфузией, приводит к уменьшению воспалительного ответа вследствие массивного повреждения тканей при травме. Раннее использование вазопрессоров рекомендуют при ИТ шока во время фазы спасения (Rescue) в качестве дополнительной стратегии реанимации, позволяющей уменьшить объем инфузионной терапии и улучшить перфузию органов путем увеличения венозного возврата, АД_{ср.} и СВ [8, 9].

Согласно Европейским рекомендациям (2014, 2016), введение вазопрессоров показано при отсутствии реакции на первоначальный инфузионный болюс и сохраняющейся жизнеугрожающей гипотензии. Инотропные агенты должны быть добавлены, когда нарушение функции сердца сопровождается низким или недостаточным СВ и признаки тканевой гипоперфузии сохраняются после оптимизации преднагрузки (степень доказательности – 1-2C) [3, 10].

Аналогичные данные представлены в Канадских рекомендациях (2015) [11].

Условные (conditional) рекомендации:

- рутинное использование вазопрессоров не рекомендовано;
- вазопрессин может быть показан при геморрагическом и гиповолемическом шоке;
- второй вазопрессор нужно добавить, если не удалось достигнуть АД_{ср.} > 70 мм рт. ст. Сильные (strong) рекомендации:
- при неидентифицированном шоке, не отвечающем на жидкостную ресусцитацию, норэпинефрин может быть первой линией терапии.

Согласно практическим рекомендациям общества анестезиологов и intensivистов Скандинавии, для большинства взрослых критических пациентов с острой недостаточностью кровообращения (шоком) в качестве первой линии терапии рекомендуется использовать норадrenalин, а не другие вазопрессоры (дофамин, адrenalин, аналоги вазопрессина, фенилэфрин). Однако в редакционном комментарии говорится, что качество существующих в настоящее время доказательств в пользу выбора применения норадrenalина у больных с шоком в целом и с септическим шоком в частности умеренное. Для пациентов с кардиогенным и гиповолемическим шоком качество доказательств низкое [12].

Кокрановский обзор 2016 года показал, что летальность при шоке в ОИТ составляет от 16 до 60%. Лечение включает восполнение дефицита объема с последующим использованием, если это необходимо, вазопрессорных агентов. Были изучены следующие препараты и их комбинации: допамин, норэпинефрин, эпинефрин, фенилэфрин, вазопрессин и терлипессин. Сделаны выводы о том, что доказательств существенных различий в общей смертности при применении разных вазопрессоров нет. Допамин повышает риск развития аритмий по сравнению с норадrenalином, и его назначение может увеличить смертность. Все больше доказательств того, что используемые

Таблица 1. Типы циркуляторного шока и их клиническая картина

Тип шока	САД	СВ	DO ₂	ЦВД	СДЛА	ДЗЛК	ССС	Клинические примеры	Терапия ²
Гиповолемический	↓→	↓	↓	↓	↓	↓	↑	Кровотечение, капиллярная утечка	Объемная ресусцитация
Обструктивный	↓	↓	↓	↑	↑	↑→	↑→	ТЭЛА, напряженный пневмоторакс	Инотропы
Кардиогенный	↓→	↓	↓	↑	↑	↑	↑	Инфаркт миокарда, аритмия	Инотропы
Дистрибутивный	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓	ССВО ¹ , анафилаксия	Вазопрессоры

Примечания: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЦВД – центральное венозное давление; СДЛА – АД_{ср.} в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров;

¹ сепсис и травма;

² временная фармакологическая терапия для поддержания среднего перфузионного давления > 65 мм рт. ст. и СВ до успешной коррекции основного патофизиологического процесса;

↑ – увеличение, ↓ – уменьшение, → – без изменений.



целевые точки терапии часто имеют ограниченное клиническое значение. Выбор вазопрессора может быть индивидуализирован на основании клинических переменных, отражающих гипоперфузию [13].

Патофизиологическими аргументами в пользу вазопрессорной терапии при геморрагическом шоке являются следующие положения [8].

- Кровопотеря вызывает симпатическое торможение, снижение сосудистого сопротивления и острую сердечно-сосудистую недостаточность.
- Введение вазопрессоров способно восстановить АД и перенаправить СВ в сторону жизненно важных органов.
- Использование анальгетических и седативных средств также вызывает симпатолитические эффекты.
- Длительная гипотензия поддерживает вазодилатацию и способствует истощению компенсаторных механизмов.
- Вследствие шока развивается синдром системного воспалительного ответа (ССВО): экспрессия цитокинов, снижение чувствительности сосудов к норэпинефрину, повышение активности окислительных механизмов и высвобождение оксида азота.
- В контексте недостаточной вазоконстрикции или даже вазоплегии вазопрессорная поддержка представляется оправданной.

Вазопрессоры способствуют восстановлению адекватной перфузии жизненно важных органов, уменьшая потребность в инфузии жидкости, которая может привести к побочным эффектам – отеку тканей, ухудшению легочной функции и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Вероятно, это также может быть показанием для ранней вазопрессорной поддержки.

При абдоминальных травмах ранняя инфузия вазопрессоров путем висцеральной вазоконстрикции приводит к снижению геморрагии из бассейна чревных кровеносных сосудов, сохраняя при этом адекватную перфузию других органов (этот эффект особенно заметен при применении вазопрессина).

У пациентов с политравмой шок связан не только с кровотечением, но и с множественными повреждениями тканей, гиповолемией, альвеолярной и тканевой гипоксией, которые вызывают гиперовоспалительный ответ. В этой ситуации вазопрессорная поддержка на самой ранней стадии представляется особенно целесообразной. При превалировании поражения головного мозга необходимо быстрое достижение очень строгого уровня целевого АД, поэтому рекомендация использовать вазопрессорную поддержку кажется логичной. В случае повреждения крупных кровеносных сосудов развивается «чисто геморрагический шок», требующий меньшего уровня целевого АД и быстрого и окончательного хирургического гемостаза.

Чтобы определить, являются ли вазопрессорные агенты достаточно эффективными и в то же время лишены вредных ишемических побочных эффектов, необходимы дальнейшие качественные экспериментальные исследования на животных и клинические испытания.

В крупных артериях, а также в тканях расположены хемо- и барорецепторы, реагирующие на уровень рН и pCO_2 . При активации эти рецепторы вызывают изменения активности симпатической нервной системы и – как следствие – сосудистого тонуса и СВ. Высвобождение норадреналина стимулирует постсинаптические рецепторы.

Симпатомиметические рецепторы – расположены на клеточной мембране. Их стимуляция посредством аденилатциклазы клеточной мембраны активирует преобразование аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Увеличение содержания внутриклеточного цАМФ стимулирует высвобождение кальция саркоплазматическим ретикуломом с последующим образованием Са-актин-миозинового комплекса, вызывающего сокращение мышцы. Фермент фосфодиэстераза преобразует цАМФ обратно в АТФ. Когда этот фермент ингибируется, накапливается цАМФ и увеличивается концентрация внутриклеточного кальция. Это является основным фармакологическим механизмом действия ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как милринон.

$\alpha 1$ -адренорецепторы – находятся в периферических сосудах. Их активация приводит к сужению последних. Гематоэнцефалический барьер защищает мозг от экзогенной $\alpha 1$ -активации. Эти рецепторы немногочисленны в тканях сердца. Суммарный эффект активации $\alpha 1$ -рецепторов – повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), ведущее к увеличению АД_{ср.}, что может иногда приводить к рефлекторной брадикардии.

$\alpha 2$ -адренорецепторы – преимущественно расположены в пресинаптической мембране. Их активация вызывает торможение высвобождения норадреналина в синаптическую щель. Кроме того, небольшое количество $\alpha 2$ -адренергических рецепторов обнаруживают в постсинаптических мембранах периферических сосудов, но их эффект невелик.

$\beta 1$ -адренорецепторы – большинство их находится в сердце. При их активации наблюдается увеличение инотропного и хронотропного эффектов, а также повышение проводимости и автоматизма сердца. Обладают минимальным эффектом в отношении периферических сосудов.

$\beta 2$ -адренорецепторы – расположены в гладких мышцах бронхов, сосудов, пищевого канала и мочеполовой системы. Эффект активации этих рецепторов на периферические сосуды проявляется в виде вазодилатации. Активация их в сердечной ткани может привести к повышению



инотропного и хронотропного эффектов, однако количество β_2 -рецепторов в сердечной ткани намного меньше, чем в периферических сосудах, что сводит к минимуму увеличение СВ. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью соотношение количества сердечных и периферических рецепторов возрастает, что потенцирует их эффект.

Допаминергические рецепторы – находятся в основном в висцеральных сосудах, вызывая их вазодилатацию. Почечные допаминергические рецепторы вызывают увеличение почечного кровотока.

Вазопрессиновые рецепторы – не принадлежат к адренергической системе. Существуют три подтипа, наиболее значимый из которых – V1-рецепторы, расположенные на клетках гладких мышц сосудов, их активация приводит к артериальной вазоконстрикции. V1-рецепторы находятся также в тромбоцитах, гепатоцитах и миомерии, эффекты их активации варьируют в зависимости от местоположения.

Другие типы рецепторов также участвуют в контроле АД, но роль вышеупомянутых в увеличении СВ или АД_{ср.} наиболее выражена.

Характеристика наиболее распространенных вазоактивных и инотропных агентов представлена в таблице 2 [2, 14-17, 26, 27].

Норадреналин (норэпинефрин): эндогенный катехоламин, основной нейромедиатор постганглионарных симпатических нейронов. Обладает мощным α_1 -, слабым β_1 - и минимальным β_2 -адренергическим эффектом. В низких дозах норадреналин стимулирует β -адренорецепторы. В обычных клинических дозах стимулирует α -рецепторы. Сильный и надежный вазопрессор, вызывает артериальную и венозную вазоконстрикцию, увеличивает ССС, венозный возврат, сердечную преднагрузку и АД_{ср.}, оказывает умеренный инотропный эффект (увеличение сократимости, ЧСС,

Таблица 2. Дозировка, рецепторный механизм действия и побочные эффекты вазоактивных агентов

Препарат	Дозировка	Рецепторный эффект						Клинический эффект	Побочные эффекты
		α_1	α_2	β_1	β_2	Допа-мин	Вазо-прес-син-1		
Норадреналин (норэпинефрин)	От 0,01 мг/кг в 1 мин титруют до 3 мг/кг в 1 мин	+++	+++	++	+	0	0	↑↑ССС; ↓СВ, компенсируется ↑инотропный эффект; ↑ЧСС	Аритмия, гипертензия, тканевая ишемия; возбуждение, одышка, головная боль, тошнота и рвота, тремор, задержка мочи
Адреналин (эпинефрин)	0,01-0,03 мг/кг в 1 мин 0,03-0,1 мг/кг в 1 мин > 0,1 мг/кг в 1 мин	+	++ ++ +++	++ ++ ++	++ ++ +	0	0	↑ССС; ↑СВ; ↑инотропный эффект; ↑ЧСС	Аритмия, гипертензия, головная боль, одышка, вазоконстрикция, ишемия миокарда, гипергликемия, гиперметаболизм, лактацидоз
Мезатон (фенилэфрин)	0,15-0,75 мг/кг в 1 мин	+++	0	0	0	0	0	↑↑ССС; ↑венозный возврат, влияя на СВ; в больших дозах за счет ↑↑ССС ↓СВ	Брадикардия, гипертензия, чрезмерная вазоконстрикция
Допамин (дофамин)	1-5 мг/кг в 1 мин 5-10 мг/кг в 1 мин 10-20 мг/кг в 1 мин	0	+	+	+	+++ +++ +++	0	↑СВ и ↑инотропный эффект; ↑ССС, ↑СВ, ↑инотропный эффект; ↑↑ЧСС, ↑ССС	Высокий риск аритмий, ишемия миокарда, гипертензия, тканевая ишемия
Добутамин	2-20 мг/кг в 1 мин	+	+	+++	++	0	0	↑↓ССС; ↑СВ; ↑инотропный эффект; минимально ↑ЧСС	Аритмия, тахикардия, ишемия миокарда, гипотензия
Вазопрессин	0,01-0,04 ЕД/мин	0	0	0	0	0	+++	↑↑ССС	Гипертензия, чрезмерная вазоконстрикция
Левосимендан	12-24 мг/кг затем 0,05-0,2 мг/кг в 1 мин	Сенситизатор кальциевых каналов						↑СВ; ↑инотропный эффект	Гипотензия



СВ и коронарного кровотока менее выражено в сравнении с адреналином). Используют при гипотензии, сохраняющейся несмотря на адекватную волевую поддержку. Является преобладающим эндогенным адренергическим агентом и может истощаться при сепсисе. С учетом способности норадреналина увеличивать ССС и АД_{ср.}, физиологически корректируя дефицит перфузионного давления, его применяют в качестве препарата первой линии при дистрибутивных формах шока, в том числе при септическом шоке, особенно гипердинамическом его варианте (с нормальным СВ). Норадреналин может обусловить рефлекторную брадикардию, которая компенсируется легким хронотропным эффектом. Повышает потребность миокарда в кислороде, что компенсируется за счет улучшения перфузии, благодаря смешанной α - и β -активности. Как и другие вазоконстрикторы, может вызвать тканевую ишемию.

Обладает минимальным риском побочных эффектов в сравнении с другими вазопрессорами, низким риском аритмий. Его использование не рекомендуется при шоке с низким СВ.

Побочные эффекты: чрезмерная вазоконстрикция, висцеральная и почечная гипоперфузия, тканевая ишемия, аритмия, гипертензия, возбуждение, тревожность, одышка, головная боль, тошнота и рвота, тремор, задержка мочи.

Адреналин: эндогенный катехоламин, α - и β -адренергический агонист. Обладает сильным β 1-инотропным и хронотропным, минимальным α 1-вазоконстрикторным и сильным β 2-вазодилатационным и бронходилатационным эффектами. В низких дозах в первую очередь стимулирует β -рецепторы, увеличивает СВ и снижает ССС с переменным эффектом в отношении АД_{ср.}. Поэтому адреналин в дозе < 4 мкг/мин часто считают «чистым» инотропом и используют у пациентов после операций на сердце. При более высоких дозах преобладают α 1-сосудосуживающие эффекты, приводя к увеличению производительности сердца, СВ, ССС и АД_{ср.}, ЧСС, предотвращая периферическую вазодилатацию, системную гипотензию и уменьшая проницаемость сосудов. Физиологически является «гормоном выживания».

При острой дисфункции желудочков (например, низкий СВ после операции на сердце) эпинефрин поддерживает коронарное перфузионное давление и СВ. Адреналин используют при проведении сердечно-легочной реанимации (СЛР) для восстановления коронарного перфузионного давления и коррекции симптоматической брадикардии, невосприимчивой к атропину, или в период ожидания имплантации кардиостимулятора. Является препаратом выбора при СЛР и анафилаксии. Вазопрессорный агент второй линии при септическом шоке или резистентном сосудистом шоке. За счет висцеральной вазоконстрикции обеспечивает «висцеральный резерв»

(около 800 мл), что помогает восстановить венозный возврат и СВ. Ухудшает спланхничный кровоток в большей степени, чем норадреналин и дофамин, что ограничивает его клиническое использование. Вероятно, может рассматриваться как первая альтернатива норадреналину, однако все еще недостаточно исследован. В моделях на животных его побочные эффекты более выражены по сравнению с норадреналином и вазопрессором.

Побочные эффекты: тахикардия, легочная и системная гипертензия, ишемия миокарда, стенокардия, возбуждение, головокружение, головная боль, тошнота, одышка, затруднение дыхания, тремор, вазоконстрикция, гепатоспланхническая гипоперфузия, бледность, рвота, гиперметаболизм, гипергликемия, лактацидоз.

Мезатон (фенилэфрин): вазоконстриктор, но не инотроп. α 1-Агонист, вызывает артериальную и венозную вазоконстрикцию с минимальным инотропным и хронотропным эффектами. Преимущественно воздействует на крупные артериолы. Повышает ССС, АД, улучшает венозный возврат. Может вызвать брадикардию посредством барорецепторов. Увеличение постнагрузки и брадикардия могут привести к снижению СВ (с осторожностью следует применять у пациентов с сердечной дисфункцией). Может увеличить потребность миокарда в кислороде и спровоцировать коронарную ишемию у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью. Сосудосуживающие эффекты фенилэфрина могут приводить к уменьшению почечной и висцеральной перфузии. Желательно кратковременное использование. Показан для коррекции гипотензии, вызванной тахикардией, а также при нарастающей тахикардией в ответ на другие вазопрессоры. Можно использовать для коррекции гипотензии, улучшения венозного возврата и уменьшения ЧСС у пациентов с различной кардиальной патологией (например, аортальным стенозом и дилатационной гипертрофической кардиомиопатией). Снижает чувствительность β -адренорецепторов сердца к катехоламинам. Повышает легочное сосудистое сопротивление. Уменьшает порталный кровоток, что позволяет снизить кровопотерю во время трансплантации печени. Показан в качестве препарата второго уровня при гипердинамическом септическом шоке для поддержания перфузионного давления. Можно использовать при шоке, вызванном центральными неврологическими причинами (нейрогенном), и в других ситуациях, когда снижено ССС, но не нарушен СВ.

Побочные эффекты: брадикардия, гипертензия, чрезмерная вазоконстрикция.

Дофамин (допамин): эндогенный катехоламин. Инотроп и вазопрессор. Является непосредственным предшественником норадреналина и характеризуется дозозависимыми эффектами, обусловленными как прямой стимуляцией рецепторов, так



и косвенными эффектами из-за преобразования норадреналина. Стимулирует дофаминергические и адренергические рецепторы. Выраженность $\beta 1$ -адренергических, $\alpha 1$ -адренергических и дофаминергических эффектов зависит от скорости инфузии:

- $\beta 1$ -адренергические эффекты – инотропный и хронотропный: 5-10 мкг/кг в 1 мин;
- $\alpha 1$ -адренергические эффекты – доминирует вазоконстрикция: > 10 мкг/кг в 1 мин;
- дофаминергические эффекты с минимальными сердечно-сосудистыми проявлениями: 0,5-5 мкг/кг в 1 мин.

Низкая доза (1-5 мкг/кг в 1 мин) может увеличить диурез и почечный кровоток.

Средняя доза (5-15 мкг/кг в 1 мин) может увеличить почечный и спланхничный кровоток, СВ, ЧСС и сократимость.

Высокая доза (20-50 мкг/кг в 1 мин) может повышать АД и стимулировать сужение сосудов; увеличить риск развития тахиаритмий.

Допамин используют для лечения симптоматической брадикардии, не восприимчивой к атропину, или в период ожидания кардиостимулятора. В других случаях клиническое применение дофамина ограничено из-за его побочных эффектов, которые приводят к более высокой частоте аритмий и более высокому уровню смертности при кардиогенном и септическом шоке. Усиление почечного и спланхнического кровотока не сопровождается органопротективными эффектами.

Может быть альтернативой норадреналину у некоторых пациентов с низким риском аритмий и гиподинамическим (низкий СВ) септическим шоком и/или брадикардией, поскольку увеличивает инотропный и хронотропный эффекты (тем самым увеличивая СВ и АД_{ср.}) с минимальным увеличением ССС.

Побочные эффекты: возможны желудочковая аритмия, фибрилляция предсердий (при очень высоких дозах), экстрасистолы, тахикардия, стенокардия, усиленное сердцебиение, нарушения сердечной проводимости, появление расширенных QRS-комплексов, гипертензия, вазоконстрикция; одышка; тошнота, рвота; азотемия; головная боль, беспокойство; повышение внутриглазного давления.

Добутамин: синтетический катехоламин с преимущественным инотропным и небольшим хронотропным эффектом. В первую очередь стимулирует $\beta 1$ - и $\beta 2$ -рецепторы, вызывая хронотропный и инотропный эффекты, системную и легочную вазодилатацию. Увеличивает ЧСС, СВ, снижает ССС, может немного снижать АД. Добутамин подходит для состояний с низким СВ и повышенным ССС, таких как декомпенсированная недостаточность левого желудочка и кардиогенный шок, когда отмечается «перегрузка» жидкостью. Показан при повышенном ЦВД и ДЗЛК, снижении УО, гипоперфузии на фоне адекватного АД_{ср.} Его часто используют в кардиохирургии для кор-

рекции низкого СВ. Не входит в рекомендации по лечению кардиогенного шока, но может быть полезным при раннем кардиогенном шоке без доказанной гипоперфузии органов. Добутамин показан при септическом шоке с низким СВ. Рекомендуют проводить пробное введение препарата для оценки эффекта снижения/повышения АД_{ср.} Возможно использование его в комбинации с норадреналином при дисфункции миокарда. Повышает потребление кислорода миокардом, увеличивает риск аритмии и гипотензии.

Побочные эффекты: аритмия, тахикардия, ишемия миокарда, гипотензия.

Вазопрессин: антидиуретический гормон гипофиза. Физиологически его продукция увеличивается в раннем периоде шока для поддержания органной перфузии. Однако при прогрессировании шока его уровень снижается. Не влияет на адренергические рецепторы. Сохраняет эффективность при гипоксемии. Обладает вазопрессорным действием без инотропного и хронотропного эффектов и антидиуретической активностью. Вазоконстрикторный эффект осуществляется посредством аргинин-вазопрессиновых рецепторов 1a (AVPR1a); стимулятор выделения АКГТ (AVPR1b); вызывает задержку воды (AVPR2). Увеличивает реабсорбцию воды в дистальных почечных канальцах и способствует сокращению гладких мышц сосудистого русла, в том числе висцеральных, портальных, венечных, церебральных, периферических, легочных и внутрипеченочных сосудов. Улучшает клиренс креатинина и диурез (нефропротекция). Стимулирует гладкие мышцы в пищевом канале. Рассматривается как вторая линия вазопрессорной поддержки при циркуляторном шоке, слабо отвечающем на норадреналин. Улучшает сосудистый ответ на адренергические агенты, что позволяет сократить их дозирование и побочные эффекты. Позволяет снижать дозы норадреналина. Возможно, превосходит норадреналин при септическом шоке, особенно на фоне приема стероидов. Продолжаются исследования по изучению возможности применения больших доз препарата. Длительность эффекта вазопрессина – 30-60 минут, что усложняет его титрование.

Побочные эффекты: гипертензия, чрезмерная вазоконстрикция; кишечные колики, аллергические реакции, стенокардия, бронхоспазм, бледность, диарея, тошнота, потливость, тремор, гипертонус матки, головокружение.

Следует соблюдать осторожность при его использовании у пациентов с хроническими заболеваниями почек и острым почечным повреждением.

В эксперименте на крысах показано, что аргинин-вазопрессин в сочетании с норадреналином независимо (или слабо зависимо) от инфузионной терапии может продлить время для окончательного лечения неконтролируемого травматического геморрагического (кровопотеря 60%)



шока. Эта стратегия увеличивала последующее выживание, улучшались параметры гемодинамики, функция сердца, тканевой кровотока и доставки кислорода [18].

В мета-анализе 15 рандомизированных контролируемых исследований на животных показана эффективность введения аргинин-вазопрессина (AVP) или его аналога терлипессина в качестве альтернативного лечения на ранних стадиях гиповолемического шока. Продемонстрирована способность AVP и терлипессина снижать смертность по сравнению с жидкостной ресусцитацией и применением других вазопрессоров (норадреналин или адреналин) или плацебо [19].

По данным двойного слепого рандомизированного исследования безопасности и эффективности добавления вазопрессина к жидкостной реанимации, инфузия низкой дозы препарата поддерживает повышенный уровень сывороточного вазопрессина и снижает потребность в инфузии жидкости после травмы. Смертность в течение 5 дней составляла 13% в экспериментальной группе и 25% – в контрольной. Частота развития органной дисфункции и 30-дневная смертность были подобны в обеих группах [20].

Проведено Европейское исследование (Vitrис) с целью оценки влияния инфузии вазопрессина в качестве спасительной терапии на догоспитальном этапе геморрагического шока, который не реагирует на стандартную волевическую терапию [23].

Терлипессин: синтетический аналог вазопрессина с более длительным периодом полураспада и продолжительностью действия. Вазопрессорный эффект реализуется посредством AVPR1a-рецепторов. Повышает тонус гладких мышц сосудистой стенки, вызывает сужение артериол, вен и венул, усиливает вазоконстрикцию путем подавления эндотелиального высвобождения оксида азота. Уменьшает кровоток в гладкомышечных органах и печени, понижает давление в системе портальной вены. Входит в протоколы лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии. Имеются данные о его успешном применении при пересадке печени, акушерско-гинекологических кровотечениях. Умеренно увеличивает реабсорбцию воды в почках.

В исследовании Vasopressin and Septic Shock Trial показана его эффективность при септическом шоке в качестве прессорного агента второй линии, в случаях неэффективности норадреналина [21].

Терлипессин эффективен в сочетании с норадреналином у пациентов с сепсисом. По сравнению с отдельным использованием норадреналина небольшая доза терлипессина (1,3 мкг/кг в час) вместе с непрерывной инфузией норадреналина уменьшает смертность и потребность в последнем, может ускорить стабилизацию гемодинамики, улучшить тканевой

кровоток, насыщение крови кислородом, снизить уровень лактата и частоту осложнений (47% против 82,3% в группе норадреналина). Низкие дозы терлипессина при непрерывной инфузии могут помочь достижению хорошего эффекта реанимации путем улучшения тканевого кровотока, стабилизации гемодинамики и защиты функции органа у больных с сепсисом, не вызывая побочных эффектов. Низкая доза терлипессина может быть рекомендована в качестве первой линии вазопрессорного воздействия для рефрактерной гипотензии при тяжелом сепсисе или септическом шоке [22].

Левосимендан: неадренергический синтетизатор кальциевых каналов. Обладает сильным инотропным эффектом, повышает ЧСС; вызывает системную и легочную вазодилатацию путем активации АТФ-зависимых кальциевых каналов. Клинические эффекты левосимендана аналогичны таковым милринона. Сердечно-сосудистые эффекты включают повышение ЧСС, вазодилатацию. Его применение также ограничено из-за гипотензии и продолжительности действия (до 80 часов посредством активных метаболитов).

Эфедрин: не является катехоламином. Действует, аналогично эпинефрину, главным образом на α - и β -рецепторы, но с меньшей эффективностью. Способствует выделению эндогенного норадреналина из симпатических нейронов и ингибирует обратный захват норадреналина. Увеличивает ЧСС, СВ, АД, слабо проявляет инотропный эффект. Улучшает коронарный и мозговой кровоток, но может снижать почечный и спланхничный кровоток. Истощает эндогенный норадреналин, поэтому не подходит для длительной инфузии и используется редко, кроме случаев кратковременной гипотензии на фоне анестезии, в том числе спинальной. Увеличивает потребление кислорода миокардом. Вызывает расширение бронхов, стимуляцию дыхания, мидриаз и токолиз.

Допексамин: синтетический структурный аналог дофамина. Обладает большей эффективностью в отношении β_2 -адренорецепторов и низкой – в отношении дофаминергических рецепторов. Допексамин оказывает хронотропный и инотропный эффекты, вызывает вазодилатацию, особенно брыжеечных, скелетных и почечных сосудов.

Изопротеренол: катехолам, имеющий структурное сходство с адреналином. Является в первую очередь инотропным агентом. Обладает мощным β_1 - и β_2 -эффектом практически без α -активности. Его основные эффекты – инотропный, хронотропный, системная и легочная вазодилатация. Увеличивает сократимость, ЧСС и потребление миокардом кислорода. Несмотря на инотропное действие, системное расширение кровеносных сосудов, препарат уменьшает венозный возврат, что приводит к минимальному увеличению СВ



и АД_{ср.} Изопротеренол, как правило, используют с целью хронотропного эффекта, он может быть полезным в лечении гипотензии, связанной с брадикардией или блокадой сердца.

Милринон и амрион: ингибиторы фосфодиэстеразы. Повышают уровень внутриклеточного цАМФ в миокарде и гладких мышцах сосудов, что приводит к увеличению сократимости миокарда и расслаблению гладких мышц вследствие легочной и системной вазодилатации, положительному инотропному эффекту. Милринон улучшает функцию правого желудочка при легочной гипертензии эффективнее, чем адренергические инодилаторы. Используют препарат для улучшения сердечной функции и лечения острой сердечной недостаточности. Кроме того, милринон улучшает диастолическое расслабление (люзитропия). Не являясь адренергическим агентом, он имеет преимущества, так как не зависит от применения β -блокаторов или сниженной реакции β -рецепторов при хронической сердечной недостаточности и не приводит к неблагоприятным эффектам, связанным со стимуляцией β -рецепторов. Сосудорасширяющие свойства милринона ограничивают его использование у пациентов с гипотензией и шоком. Период полураспада составляет 30-60 минут, что значительно больше, чем у адренергических инодилаторов.

Метараминол: оказывает прямое действие на α -адренорецепторы и увеличивает количество норадреналина в синаптической щели. Агонист β -адренорецепторов. Вследствие вазоконстрикции вызывает рефлекторную брадикардию и может привести к снижению СВ, может увеличить давление в легочной артерии. Используют во время хирургических операций или при критических состояниях для коррекции краткосрочных эпизодов гипотонии.

Эноксимон: селективный ингибитор фосфодиэстеразы. Демонстрирует, по сравнению с милриноном, меньший инотропный и хронотропный эффекты, но больший люзитропный. Способен увеличить метаболизм жиров по сравнению с глюкозой, что может быть полезным при септическом шоке.

Аминофиллин: этилендиаминовая соль теофиллина. Широко используется при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. Также имеет умеренную инотропную активность.

Метиленовый синий: воздействуя на эндотелий и гладкие мышцы сосудов, ингибирует сосудорасширяющие эффекты оксида азота. Показана его эффективность при синдроме вазоплегии (АД_{ср.} < 50 мм рт. ст.) с низким ССС (< 600-800 дин/см⁵ в 1 с), несмотря на инфузию вазоактивного агента. Синдром вазоплегии также обычно сопровождается низким давлением наполнения (ЦВД < 5-10 мм рт. ст., ДЗЛК < 10 мм рт. ст.). Описано использование метиленового синего в качестве жизнеспасающего средства при периперационном вазоплегиче-

ском синдроме в сердечно-сосудистой хирургии, у пациентов с аллергической реакцией на протамин, при сепсисе и анафилаксии. Факторами риска развития периперационного вазоплегического синдрома в кардиохирургии считают: ситуацию, когда предоперационная фракция выброса левого желудочка < 35%; имплантацию устройств, протезирующих функцию желудочка; длительное экстракорпоральное кровообращение, предоперационное применение внутривенного гепарина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов и β -блокаторов [24].

В кардиохирургии метиленовый синий применяют в дозе 1,5-2,0 мг/кг внутривенно в течение 1 часа с возможной последующей непрерывной инфузией. Метиленовый синий обладает быстрым началом действия, но, в отличие от большинства вазоактивных агентов, имеет длительный период полураспада – приблизительно 5,25 часа. Он элиминируется почками и противопоказан при почечной недостаточности.

Побочные эффекты: преходящее изменение цвета кожи и мочи на зеленовато-синий, нарушения сердечного ритма (транзиторный узловый ритм и желудочковая эктопия), коронарная вазоконстрикция, снижение СВ, увеличение периферического сосудистого сопротивления и снижение почечного и брыжеечного кровотока. Эти эффекты временные и дозозависимые (обычно при дозах > 2 мг/кг). Хотя целесообразность периперационного применения метиленового синего считают спорной, из-за высокой смертности, связанной с периперационным синдромом вазоплегии, его использование следует рассматривать в качестве спасательного средства в условиях рефрактерной гипотензии.

Глюкагон: полипептидный гормон. Инфузия его больших доз эффективна для лечения передозировки β -блокаторов, трициклических антидепрессантов и блокаторов кальциевых каналов. Глюкагон, как полагают, имеет свои собственные рецепторы, не связанные с адренергическими рецепторами. Их стимуляция вызывает повышение уровня внутриклеточного цАМФ, который способствует инотропному и хронотропному эффектам. Как правило, вводят 5 мг препарата болюсно с последующей инфузией от 1 до 5 мг/ч; чтобы достичь желаемого эффекта, можно титровать до 10 мг/ч.

Инсулин: высокие его дозы являются средством защиты сердечно-сосудистой системы от лекарственной токсичности. Инсулин имеет положительный инотропный эффект и способствует поступлению кальция в клетки. Инсулин был эффективен в эксперименте у животных при передозировке блокаторов кальциевых каналов и β -блокаторов.

Соли кальция: способствуют повышению АД и СВ без влияния на ЧСС за счет увеличения внутриклеточного пула кальция, что может



быть эффективно в лечении передозировки β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на растущее число доказательств эффективности вазоактивных агентов при циркуляторном шоке, на сегодняшний день отсутствуют достоверные доказательства преимущества какого-либо из препаратов.

Выбор вазоактивного агента должен быть индивидуализирован на основании оценки гемодинамики и функции сердца конкретного пациента в конкретной клинической ситуации. Основная задача интенсивной терапии циркуляторного шока – коррекция имеющего место дефицита физиологической функции [25].

Достижение супрафизиологических значений СВ не показано и может причинить вред некоторым пациентам.

Если максимальные дозы первого фармакологического агента являются недостаточными для достижения целей, должен быть добавлен второй препарат с учетом различных механизмов действия, чтобы максимизировать эффект.

Пациенты, получающие вазоактивные агенты, должны пребывать под тщательным контролем и подвергаться частой повторной оценке для титрования минимальной эффективной дозы, чтобы избежать возможных негативных последствий.

Список литературы

1. Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock // *N. Engl. J. Med.* – 2013; 369: 1726-34.
2. Morozowich S.T., Ramakrishna H. Pharmacologic agents for acute hemodynamic instability: Recent advances in the management of perioperative shock – A systematic review // *Ann. Card. Anaesth.* – 2015; 18: 543-54.
3. Cecconi M. et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive Care Med.* – 2014; 40 (12): 1795–1815.
4. Cannon C.M., Braxton C.C., Kling-Smith M. et al. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients // *J. Trauma.* – 2009; 67: 1426-30.
5. Babaev A., Frederick P.D., Pasta D.J. et al. NRM Investigators. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock // *JAMA.* – 2005; 294: 448-54.
6. Alberti C., Brun-Buisson C., Chevret S. et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005; 171: 461-8.
7. Hadian M., Pinsky M.R. Functional hemodynamic monitoring // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2007; 13: 318-23.
8. Beloncle F. et al. Does vasopressor therapy have an indication in hemorrhagic shock? // *Annals of Intensive Care.* – 2013; 3: 13.
9. Myburgh J. A. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? // *J. Intern. Med.* – 2015; 277: 58–68.
10. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition // *Critical. Care.* – 2016; 20 (1): 100.
11. Djogovic D. et al. Vasopressor and Inotrope Use in Canadian Emergency Departments: Evidence Based Consensus Guidelines // *CJEM.* – 2015; 17 (S1): 1–16.
12. Møller M.H. et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure // *Acta Anaesth. Scandinavica.* – 2016; 60 (2016): 1347–1366.
13. Kamper G., Havel C., Arrich J. et al. Vasopressors for hypotensive shock // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 Feb 15; 2: CD003709. doi: 10.1002/14651858. CD003709. pub4.
14. Schlichtig R., Kramer D.J., Pinsky M.R. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery // *J. Appl. Physiol.* – 1991; 70: 1697-8.
15. Bangash M.N., Kong M.L., Pearse R.M. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients // *Br. J. Pharmacol.* – 2012; 165(7): 2015–2033.
16. Ellender T.J., Skinner J.C. The Use of Vasopressors and Inotropes in the Emergency Medical Treatment of Shock // *Emerg. Med. Clin. N. Am.* – 2008; 26 (2008): 759–786.
17. Kanter J., De Blieux P. Pressors and Inotropes // *Emerg. Med. Clin. N. Am.* – 2014; 32 (2014): 823–834.
18. Liu L., Tian K., Xue M. et al. Small doses of arginine vasopressin in combination with norepinephrine «buy» time for definitive treatment for uncontrolled hemorrhagic shock in rats // *Shock.* – 2013; 40(5): 398-406.
19. Cossu A.P. et al. Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Animal Trials // *Bio Med. Research. International.* – 2014; Vol. 2014: 421291.
20. Cohn S.M. et al. Impact of Low-dose Vasopressin on Trauma Outcome: Prospective Randomized Study // *World Journal of Surgery.* – 2011, Vol. 35, Is. 2, pp. 430-439.
21. Russel J.A. et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock // *The New England Journal of Medicine.* – 2008; 358(9): 877-887.
22. Xiao X., Zhang J., Wang Y. et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow // *J. Surg. Res.* – 2016; 200 (1): 274-82.
23. Lienhart H.G., Wenzel V., Braun J. et al. [Vasopressin for therapy of persistent traumatic hemorrhagic shock: The VITRIS at study]. [Article in German] // *Anaesthesist.* – 2007; 56(2): 145-8, 150.
24. Andritsos M.J. Con: Methylene blue should not be used routinely for vasoplegia perioperatively // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2011; 25: 739-43.
25. Pinsky M.R. Goals of resuscitation from circulatory shock // *Contrib. Nephrol.* – 2004; 144: 941-4.
26. Von Rahden R.P. The benefits and risks of vasoactive agents // *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia.* – 2014; 20:1, 40-42.
27. Mansoor N.B., Kong M-L., Pearse R.P. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients // *Br. J. Pharmacol.* – 2012; 165(7): 2015–2033.