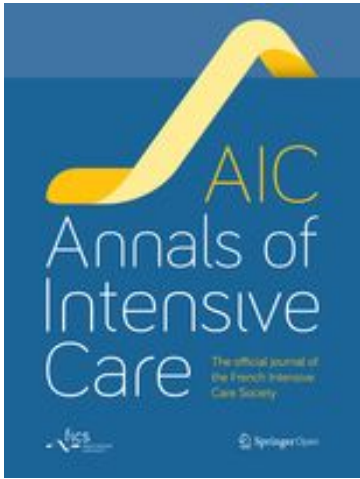


# Current use of vasopressors in septic shock

Thomas W. L. Scheeren<sup>1\*</sup>, Jan Bakker<sup>2,3,4,5</sup>, Daniel De Backer<sup>6</sup>, Djillali Annane<sup>7</sup>, Pierre Asfars, E. Christiaan Boerma<sup>9</sup>, Maurizio Cecconi<sup>10</sup>, Arnaldo Dubin<sup>11</sup>, Martin W. Dünser<sup>12</sup>, Jacques Duranteau<sup>13</sup>, Anthony C. Gordon<sup>14</sup>, Olfa Hamzaoui<sup>15</sup>, Glenn Hernández<sup>16</sup>, Marc Leone<sup>17</sup>, Bruno Levy<sup>18</sup>, Claude Martin<sup>17</sup>, Alexandre Mebazaa<sup>19</sup>, Xavier Monnet<sup>20,21</sup>, Andrea Morelli<sup>22</sup>, Didier Payen<sup>23</sup>, Rupert Pearse<sup>24</sup>, Michael R. Pinsky<sup>25</sup>, Peter Radermacher<sup>26</sup>, Daniel Reuter<sup>27</sup>, Bernd Saugel<sup>28</sup>, Yasser Sakr<sup>29</sup>, Mervyn Singer<sup>30</sup>, Pierre Squara<sup>31</sup>, Antoine Vieillard-Baron<sup>32,33</sup>, Philippe Vignon<sup>34</sup>, Simon T. Vistisen<sup>35</sup>, Iwan C. C. van der Horst<sup>36</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>37</sup> and Jean-Louis Teboul<sup>38</sup>

## Author details

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Hanzeplein 1, P.O. Box 30.001, 9700RB Groningen, The Netherlands. <sup>2</sup> New York University Medical Center, New York, USA. <sup>3</sup> Columbia University Medical Center, New York, USA. <sup>4</sup> Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands. <sup>5</sup> Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>6</sup> Department of Intensive Care, CHIREC Hospitals, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium. <sup>7</sup> Department of Intensive Care Medicine, School of Medicine Simone Veil, Raymond Poincaré Hospital (APHP), University of Versailles-University Paris Saclay, 104 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France. <sup>8</sup> Département de Médecine Intensive-Réanimation et de Médecine Hyperbare, Centre Hospitalier Universitaire Angers, Institut MITOVASC, CNRS, UMR 6214, INSERM U1083, Angers University, Angers, France. <sup>9</sup> Department of Intensive Care, Medical Centre Leeuwarden, Leeuwarden, The Netherlands. <sup>10</sup> Department of Anaesthesia and Intensive Care Units, Humanitas Research Hospital and Humanitas University, Milan, Italy. <sup>11</sup> Catedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata y Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi, Buenos Aires, Argentina. <sup>12</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Kepler University Hospital and Johannes Kepler University Linz, Linz, Austria. <sup>13</sup> Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Department of Anaesthesia and Intensive Care, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Université Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. <sup>14</sup> Section of Anaesthetics, Pain Medicine and Intensive Care, Imperial College London, London, UK. <sup>15</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Paris-Sud University Hospitals, Intensive Care Unit, Antoine Béclère Hospital, Clamart, France. <sup>16</sup> Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>17</sup> Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Service d'Anesthésie et de Réanimation CHU Nord, Aix Marseille Université, Marseille, France. <sup>18</sup> Service de Réanimation Médicale Brabois et pôle cardio-médico-chirurgical, CHRU, INSERM U1116, Université de Lorraine, Brabois, 54500 Vandœuvre les Nancy, France. <sup>19</sup> Department of Anesthesia, Burn and Critical Care, APHP Hôpitaux Universitaires Saint Louis Lariboisière, U942 Inserm, Université Paris Diderot, Paris, France. <sup>20</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris-Sud University Hospitals, Medical Intensive Care Unit, Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France. <sup>21</sup> INSERM UMR\_S 999, Paris-Saclay University, Le Plessis-Robinson, France. <sup>22</sup> Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy. <sup>23</sup> INSERM 1160 and Hôpital Lariboisière, APHP, University Paris 7 Denis Diderot, Paris, France. <sup>24</sup> Queen Mary University of London, London, UK. <sup>25</sup> Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA. <sup>26</sup> Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum, Ulm, Germany. <sup>27</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Rostock University Medical Centre, Rostock, Germany. <sup>28</sup> Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. <sup>29</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, Uniklinikum Jena, Jena, Germany. <sup>30</sup> Bloomsbury Institute of Intensive Care Medicine, Division of Medicine, University College London, London, UK. <sup>31</sup> ICU Department, Réanimation CERIC, Clinique Ambroise Paré, Neuilly, France. <sup>32</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Intensive Care Unit, University Hospital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France. <sup>33</sup> INSERM U-1018, CESP, Team 5, University of Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Villejuif, France. <sup>34</sup> Medical-Surgical Intensive Care Unit, INSERM CIC-1435, Teaching Hospital of Limoges, University of Limoges, Limoges, France. <sup>35</sup> Institute of Clinical Medicine, Aarhus University, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N, Denmark. <sup>36</sup> Department of Critical Care, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Hanzeplein 1, P.O. Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands. <sup>37</sup> Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium. <sup>38</sup> Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France.



# Использование вазопрессоров при септическом шоке на современном этапе

*Перевод А.А.Науменко  
Южно-Сахалинск*



#### Аннотация

**Справочная информация:** вазопрессоры обычно применяются для восстановления и поддержания артериального давления у пациентов с сепсисом. Мы целенаправленно оценили текущую практику и терапевтические цели в отношении вазопрессоров при септическом шоке в качестве основы для будущих исследований и дали некоторые рекомендации по их использованию.

**Методы:** с ноября 2016 по апрель 2017 года было проведено анонимное интернет-исследование по использованию вазоактивных препаратов для членов Европейского общества реаниматологов (*ESICM*). В целом, респондентам было предложено ответить на 17 вопросов в отношении триггерных факторов, препарата первой линии, дозировки, сроков, целевых значений, дополнительных методов лечения и эффектов вазопрессоров. Мы изучили, соответствовали ли ответы действующим рекомендациям. Кроме того, группе из 34 международных экспертов *ESICM* было предложено сформулировать рекомендации по применению вазопрессоров, ответив на шесть основных вопросов с подвопросами (всего 14).

**Результаты:** в общей сложности ответили 839 врачей из 82 стран (65% врачи интенсивной терапии). Основной причиной применения вазопрессора был недостаточный ответ среднего артериального давления (МАР) на начальную волевическую реанимацию (83%). Вазопрессором первой линии был норадреналин (97%), целевые значения МАР >60–65 мм рт. ст. (70%), с более высокими показателями у пациентов с хронической артериальной гипертензией (79%). Эксперты согласились с 10 рекомендациями, 9 из которых были основаны на единогласном или сильном ( $\geq 80\%$ ) согласии. Было рекомендовано не задерживать назначение вазопрессоров до окончания первичной волевической реанимации, и лучше начинать с норэпинефрина на ранней стадии для достижения целевого уровня МАР  $\geq 65$  мм рт. ст.

**Вывод:** заявленное использование вазопрессоров при септическом шоке соответствует современным требованиям. Будущие исследования следует сосредоточить на индивидуальных целях лечения, включая более раннее использование вазопрессоров.

#### Введение

Циркуляторный шок диагностируется у около трети пациентов поступающих в реанимацию [1], что ассоциируется с повышенной летальностью [1–3]. Известно четыре основных патофизиологических механизмов шока (дистрибутивный (распределительный), гиповолевический, кардиогенный и обструктивный) [3,4], которые могут присутствовать отдельно или в комбинации [5]. У пациентов, нуждающихся в вазопрессорной поддержке, в большинстве случаев диагностируется септический шок (62%), кардиогенный и гиповолевический шок (оба по 16%), а так же и другие виды дистрибутивного (4%) и обструктивного шока (2%) [6]. В этой работе мы сосредоточились на септическом шоке, так как, это наиболее распространенная форма дистрибутивного шока.

Важным шагом в лечении пациентов с септическим шоком является повышение системного и регионарного/микроциркуляторного кровотока. Повышение артериального давления вазопрессорами у гипотензивных пациентов используется для улучшения органной перфузии. Впрочем, кроме выбора препарата первой линии (норадреналин), нет единого мнения относительно использования вазопрессоров при септическом шоке. К примеру, при жизнеугрожающей сепсисиндуцированной гипотонии, руководство *Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012* рекомендует раннее введение норадреналина пациентам с низким диастолическим артериальным давлением (как маркера низкого артериального тонуса) [7]. Тем не менее, последние рекомендации *SSC 2016*, менее точны относительно подходящего времени начала использования норадреналина [8], поэтому вопрос об оптимальном времени начала его использования остается открытым. Руководство рекомендует поддерживать МАР не менее 65 мм рт. ст., что используется в качестве исходного целево-

го значения [8] и что вазопрессоры следует начинать немедленно, если пациенты остаются гипотензивными во время или после проведения волемиической реанимации (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*) [9]. Поддержание МАР выше указанных целевых значений следует рассмотреть у пациентов с хронической артериальной гипертензией, хотя это утверждение остается спорным [2, 8, 10]. Тем не менее, некоторые данные свидетельствуют о том, что индивидуализация только одной цели - МАР не приводит к улучшению результатов [11], поэтому следует рассмотреть другие меры для увеличения системного кровотока. Кроме того, остается спорным, следует ли применять вазопрессин или другие средства в качестве адьювантов к норэпинефрину при рефрактерной гипотензии [12]. Использование вазопрессина может быть связано с более низким риском фибрилляции предсердий и смертности [13]. Наконец, информация о толерантности к вазопрессорам, побочные эффекты и потенциальное влияние на сердечную функцию остается ограниченной.

Поэтому гемодинамическое лечение раннего септического шока - это непрекращающийся рабочий процесс с нерешенными вопросами и низким качеством доказательств [14]. Кроме того, также необходимы исследования по оптимальному применению вазопрессоров. Тем не менее, чтобы помочь в разработке и интерпретации будущих исследований, крайне важно создать базу знаний о том, что можно считать стандартом лечения. Таким образом, мы стремились оценить текущую практику, предпочтения и терапевтические цели применения вазопрессорных препаратов при лечении пациентов с септическим шоком. Кроме того, на основе этих ответов мы определили направления, по которым мы обратились к международным экспертам в этой области за их мнениями/рекомендациями.

## Методы

Исследование было разработано секцией сердечно-сосудистой гемодинамики Европейского общества интенсивной терапии (*ESICM*). Опрос состоял из 27 вопросов по использованию вазоактивных препаратов. Эта статья посвящена 17 вопросам, которые связаны с применением вазопрессоров при септическом шоке, определяемом как постоянная гипотония, несмотря на проведенную волемическую реанимацию [15–17]. Они были организованы в два основных раздела: (1) профиль респондентов и их центры (*Таблица 1*) и (2) триггерные факторы, выбор препарата первой линии, его дозировка, сроки, цели, дополнительные лечебные стратегии и эффекты вазопрессоров (*Таблица 2*).

## Разработка опросов

Исследовательский комитет *ESICM* одобрил опрос, который не был предварительно протестирован. Данные были собраны автоматически с помощью SurveyMonkey Inc. ([www.surveymonkey.com](http://www.surveymonkey.com)). Не была собрана никакая личная информация. Не требовалась регистрация для участия. Полная комплектация или внутренняя согласованность по пунктам была обеспечена путем отображения оповещения до подачи анкеты с выделением обязательных вопросов. После внесения параметров просмотреть и изменить данные ответы не представлялось возможным. 17 пунктов анкеты, связанных с этим исследованием, представлены в *Таблицах 1 и 2*.

Опрос был объявлен на веб-сайте *ESICM* и был открыт для участия в период с ноября 2016 по апрель 2017 года. Члены секции сердечно-сосудистой гемодинамики *ESICM* были дополнительно поощрены принять участие по электронной почте со ссылкой на опрос, отправленный на адреса электронной почты в базе данных членов *ESICM* в ноябре 2016 года с двумя последующими напоминаниями по электронной почте в феврале и марте 2017 года. Участие в опросе не предусматривало дополнительного стимулирования.



**Таблица 1.** Исходные характеристики опрошенных респондентов

	Число респондентов		
	Общее	Европа	За пределами Европы
<b>Валидированные респонденты</b>	839 (100%)	546 (65%)	293 (35%)
<b>Основная специальность</b>			
Интенсивная терапия	545 (65%)	313 (57%)	232 (79%)
Анестезиология	197 (23%)	164 (30%)	33 (11%)
Терапевтические специальности	53 (6%)	44 (8%)	9 (3%)
Хирургические специальности	8 (1%)	3 (0,5%)	5 (2%)
Другие специальности	36 (4%)	22 (4%)	14 (5%)
<b>Стаж работы врачом интенсивистом</b>			
Полная занятость >5 лет	445 (53%)	282 (52%)	163 (56%)
Полная занятость 2-5 лет	98 (12%)	49 (9%)	49 (17%)
Полная занятость <5 лет	46 (5%)	26 (5%)	20 (7%)
Частичная занятость	141 (17%)	116 (21%)	25 (9%)
Нет специализации (пока)	108 (13%)	73 (13%)	35 (12%)
<b>Медицинский стационар</b>			
Университетский госпиталь	353 (42%)	262 (48%)	91 (31%)
Не университетская государственная больница	183 (22%)	149 (27%)	34 (12%)
Клиническая больница	178 (21%)	100 (18%)	78 (27%)
Частная клиника	113 (13%)	31 (6%)	82 (28%)
Другие	12 (1%)	4 (1%)	8 (3%)
<b>Тип ОРИТ</b>			
Смешанное ОРИТ	627 (75%)	408 (75%)	219 (75%)
Хирургическое ОРИТ	88 (10%)	68 (12%)	20 (7%)
Терапевтическое ОРИТ	83 (10%)	50 (9%)	33 (11%)
Другое	43 (5%)	20 (4%)	21 (7%)
<b>Число коек ОРИТ</b>			
≤5	23 (3%)	16 (3%)	7 (2%)
6-10	221 (26%)	176 (32%)	45 (15%)
11-15	188 (22%)	135 (25%)	53 (18%)
16-20	150 (18%)	89 (16%)	61 (21%)
≥20	257 (31%)	130 (24%)	127 (43%)
<b>Количество госпитализированных пациентов за год</b>			
<500	188 (22%)	135 (25%)	53 (18%)
500-1000	291 (35%)	193 (35%)	98 (33%)
1001-1500	178 (21%)	115 (21%)	63 (22%)
1501-2000	92 (11%)	58 (11%)	34 (12%)
>2000	90 (11%)	45 (8%)	45 (15%)

**Таблица 2.** Вопросы и ответы по использованию вазопрессора при септическом шоке

	Респонденты	
	Кол-во	%
<b>Как Вы измеряете АД при септическом шоке?</b>		
Всегда инвазивно и постоянно через артериальную линию	707	84%
Инвазивно только в случаях тяжелого шока	97	12%
В основном неинвазивно и периодически (плечевая манжета)	32	4%
В основном неинвазивно, но постоянно с использованием методики аппланационной тонометрии (аппаратное измерение АД на лучевой артерии)	2	0,3%
В основном неинвазивно, но постоянно с использованием пальцевой манжеты	1	0,1%
<b>Какой основной триггер Вы используете для инициирования применения вазопрессора при септическом шоке?</b>		
Низкое диастолическое артериальное давление независимо от коррекции гиповолемии	29	3%
Недостаточное увеличение сердечного выброса на исходную волевическую нагрузку	56	7%
Недостаточное возрастание насыщения кислородом смешанной венозной крови на исходную волевическую нагрузку	16	2%



Недостаточное возрастание АД на исходную волемическую нагрузку	700	83%
Другое	38	5%
<b>Какой вазопрессор Вы используете при лечении гипотонии в качестве препарата первой линии?</b>		
Адреналин/эпинефрин	4	0,5%
Допамин	17	2%
Норадреналин/норэпинефрин	816	97%
Вазопрессин/терлипрессин	2	0,3%
Фенилэфрин	0	0%
<b>Когда Вы начинаете использовать вазопрессор?</b>		
Я стараюсь избегать любого использования вазопрессоров и придерживаюсь проведения волемической терапии	15	2%
Я использую вазопрессор рано, до полного окончания волемической реанимации (несмотря на зависимость от преднагрузки)	104	12%
Я использую вазопрессор только после оценки зависимости от преднагрузки	371	44%
Я использую вазопрессор только после завершения лечения зависимости от преднагрузки	288	27%
Я использую вазопрессор вне зависимости от предварительной нагрузки	121	14%
<b>Какова, по-вашему, основная причина увеличения дозы используемого вазопрессора?</b>		
Не достигнуто целевое значение диастолического АД	13	2%
Не достигнуто целевое значение среднего АД	568	68%
Нет должного ответа АД на используемую дозу	63	8%
Есть признаки огранной дисфункции, несмотря на достижение целевых значений АД	173	21%
Не достигнуто целевое значение систолического АД	22	3%
<b>Каково, по-вашему, целевое значение АД при использовании вазопрессора?</b>		
Диастолическое АД >40 mm Hg	12	1%
Среднее АД >60-65 mm Hg	584	70%
Среднее АД >70-75 mm Hg	207	25%
Среднее АД >80-85 mm Hg	24	3%
Систолическое АД >100 mm Hg	12	1%
<b>Какой фактор (факторы) пациента может (могут) побудить Вас увеличить целевое значение АД?</b>		
Возраст	14	2%
Анамнез хронической гипертензии	662	79%
Анамнез ИБС	52	6%
Ни один из этих факторов	102	12%
Значение ЦВД	9	1%
<b>Когда пациент не отвечает на проводимую вазопрессорную терапию, какова, по-вашему, основная причина для добавления другого вазопрессора?</b>		
Достигнута предопределенная максимальная доза вазопрессора первой линии выбора	119	14%
Несмотря на то, что максимальная доза вазопрессора первой линии выбора не была достигнута, предыдущее увеличение дозировки этого препарата было неэффективным	135	16%
Добавление второго вазопрессора даже когда предопределенная максимальная доза первого вазопрессора не достигнута, ограничивает/уменьшает побочные эффекты первого вазопрессора	173	21%
Предположение, что механизм действия первого вазопрессора истощен (например, уменьшение числа адренорецепторов и ослабление их реакции), в связи с чем, необходимо использовать второй вазопрессор с независимый механизм действия	213	25%
Желание использовать синергетический эффект двух разных механизмов действия	199	24%
<b>Какова, по-вашему, основная причина снижения дозировки или прекращения вазопрессорной терапии?</b>		
Достижение целевых значений АД	463	55%
Возможное развитие потенциальных побочных эффектов проводимой вазопрессорной терапии	39	5%
Развитие побочных эффектов	15	2%
Клиническая ситуация пациента улучшается, даже если не было достигнуто целевое значение АД	296	35%
Проводимая вазопрессорная поддержка безуспешна	26	3%
<b>Какое из следующих утверждений лучше всего соответствует вашему пониманию использования норадреналина при лечении шока?</b>		
Восстановление среднего АД с помощью норадреналина обычно связано с уменьшением системного кровотока	69	8%
Восстановление среднего АД с помощью норадреналина обычно связано с ухудшением функции почек	9	1%
Восстановление среднего АД с помощью норадреналина обычно связано со снижением микроциркуляторного кровотока и/или тканевой оксигенации	201	24%



Восстановление среднего АД с помощью норадреналина обычно связано с увеличением системного кровотока	442	53%
Восстановление среднего АД с помощью норадреналина обычно не связано с изменениями системного кровотока	118	14%

### Отчет об опросе

Методология и результаты анкеты были сообщены в соответствии с контрольным списком для представления результатов заявления об электронных интернет-опросах (*CHERRIES*) [18]. Этических одобрений не запрашивалось, так как это был добровольный опрос, и никакие индивидуальные данные пациента не собирались.

### Рекомендации экспертов

На основании анализа результатов, три автора определили области интересов и разработали шесть вопросов, включая подвопросы, которые были адресованы группе из 34 экспертов, являющихся активными членами секции сердечно-сосудистой гемодинамики *ESICM*, и имели публикации в качестве первого или последующего автора в международном рецензируемом журнале в статьях, определенных предметными рубриками PubMed как «*Вазопрессор*». Этим экспертов попросили сформулировать рекомендации по оптимальному применению вазопрессоров. Определения степени консенсуса и оценки рекомендаций были основаны на алгоритме RAND [19]. При *совершенном консенсусе* (достигнуто согласие всех экспертов) и *хорошем консенсусе* ( $\geq 80\%$  согласия), рекомендации считались сильными. Условная рекомендация была использована, при достижении консенсуса среди 70–80% экспертов.

Вопросы, поставленные перед экспертами, представлены в *Таблице 3*. Подвопрос 5e об использовании кортикостероидов при рефрактерной гипотонии [20] был повторно послан специалистам по результатам исследований *ADRENAL* [21] и *APROCCHSS* [22], чтобы понять, повлияли ли результаты этих исследований на изменение экспертного мнения.

**Таблица 3.** Вопросы к экспертам по применению вазопрессора

1. Как следует контролировать артериальное давление у пациентов с септическим шоком?
2. В какое время лучше всего начинать вазопрессорную терапию при лечении септического шока?
  - а. Должна ли сначала быть полностью скорректирована гиповолемия?
  - б. Какую переменную вы считаете наиболее полезной при принятии решения, когда начать введение вазопрессора?
3. Какой вазопрессор следует использовать в качестве препарата первой линии выбора?
  - а. Существуют ли ситуации или категории пациентов, в которых определенный вазопрессор должен быть предпочтительным?
4. Какова ваша цель? Какие переменные и какие значения?
5. Относительно рефрактерной гипотензии [20]
  - а. Как вы определяете рефрактерную гипотензию?
  - б. Принимаете ли вы более низкий уровень MAP, когда невозможно достичь целевых значений MAP при использовании высоких доз вазопрессоров? В каких ситуациях?
  - с. Когда следует рассмотреть возможность применения второго вазопрессора? Какого?
  - д. Должен ли он заменить или дополнить вазопрессор первой линии выбора?
  - е. Следует ли использовать кортикостероиды для достижения цели?
6. Какова ваша основная причина снижения дозировки или прекращения лечения вазопрессорами?

### Статистика

Данные были оценены как общее распределение одиночных ответов, а затем разделены в соответствии с географическими зонами респондентов в Европе и за ее пределами, используя описатель-

ную статистику. Ответы на элементы анкеты представлены в виде числа (в процентах). Таблицы сопряженности признаков и соответствующие статистические данные были использованы, чтобы описать попарные ассоциации между выбранными демографическими переменными (европейские и неевропейские члены *ESICM*, страны с высоким и низким доходом, ОРИТ со специалистами с опытом работы более 5 лет против менее 5 лет, врачи интенсивной терапии в качестве основной специальности против других специальностей, и университетская клиника против государственной больницы) и ответами относительно применения вазопрессоров. Мы использовали определение Всемирного банка «*страны с высоким уровнем дохода*» когда валовой доход на душу населения составлял \$ 12 056 или более [23]. Все описательные и статистические анализы были выполнены в R (R studio версия 1.1.453, обеспечивает работу R версии 3.5.0).

## Результаты

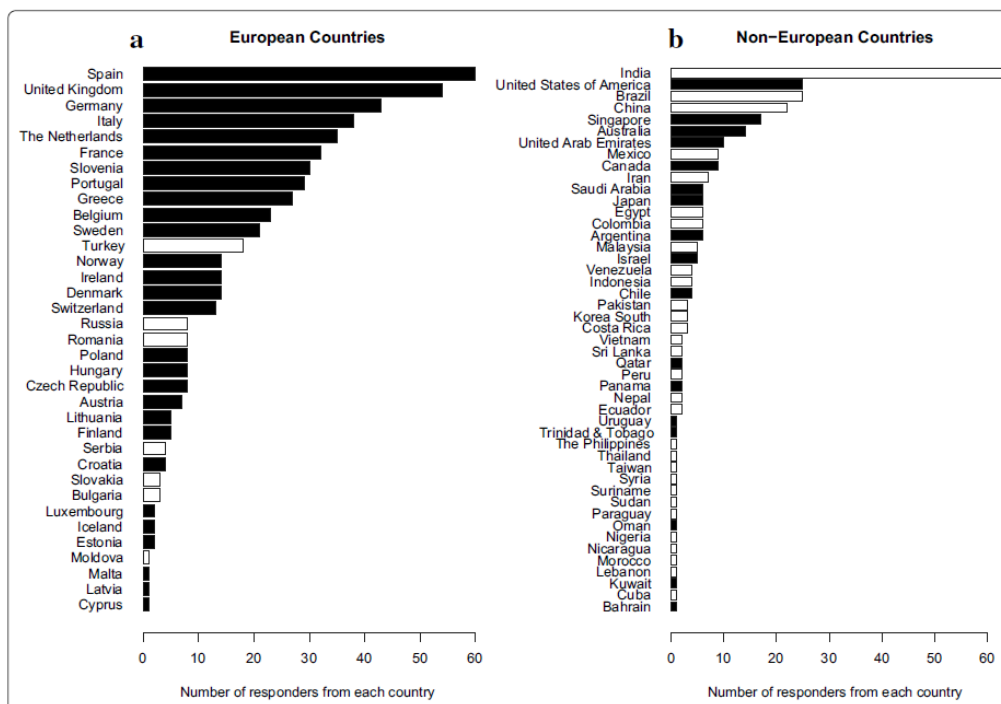
В общей сложности 839 врачей из 82 стран приняли участие в опросе. Доля ответивших не могла быть рассчитана, так как приглашение к опросу было опубликовано как ссылка на открытый сайт *ESICM*. Кроме того, приглашение участвовать в опросе по электронной почте получили члены секции сердечно-сосудистой гемодинамики *ESICM* ( $n = 10\,780$  во время опроса). Из этих адресатов было открыто 3111 (29%) электронных писем (по данным Mail Chimp). Базовые характеристики респондентов и их отделений интенсивной терапии представлены в **Таблице 1**. Из 839 участников, 546 (65%) были европейцами (**рис. 1**), 227 (27%) были из стран с низким доходом на душу населения, и 353 (42%) работали в университетских клиниках. 445 респондентов (53%) имели стаж работы врачом интенсивистом более 5 лет, и 545 (65%) имели интенсивную терапию в качестве основной специальности или области деятельности. Все десять вопросов и ответов врачей по артериальному давлению и вазопрессорам приведены в **Таблице 2**. Артериальное давление всегда инвазивно измеряли 707 (84%) участников. Больше неевропейских, чем европейских врачей (31% против 7,5%,  $p < 0,05$ ), больше респондентов из стран с низким уровнем дохода, чем из стран с высоким уровнем дохода страны (37% против 8%,  $p < 0,001$ ) и больше врачей интенсивистов, чем неинтенсивистов (18% против 12%,  $p < 0,05$ ) не всегда измеряли АД инвазивно. Норадреналин использовался в качестве вазопрессора первой линии при лечении септического шока 816 (97%) респондентов, в то время как больше респондентов из стран с низким уровнем дохода предпочли другой вазопрессор (6% против 1,5% в странах с высоким уровнем дохода,  $p < 0,001$ ). Интенсивы, работающие в университетских клиниках более часто использовали другой вазопрессор, кроме норадреналина в качестве препарата первой линии лечения (4,5% против 1,4% врачей, работающих в неуниверситетских больницах,  $p < 0,05$ ). Недостаточное повышение уровня МАР на начальную волемическую нагрузку было основным триггером для введения вазопрессора у 700 респондентов (83%). Раннее применение вазопрессора (несмотря на наличие или отсутствие зависимости от преднагрузки) был предпочтительным у 225 (26%) респондентов. Целевые значения МАР  $>60$ – $65$  мм рт. ст. или АД диаст  $>40$  мм рт. ст. принимали 596 (71%) респондентов, причем больше респондентов работали в университетских клиниках (75% против 68% врачей, работающих в неуниверситетских больницах,  $p < 0,05$ ). 662 участника опроса (79%) изменили целевые значения АД у пациентов с хронической артериальной гипертензией в анамнезе. К тому же, 19% специалистов по интенсивной терапии рассматривали причины, отличные от хронической гипертензии (в основном не связанные с пациентом факторы) в качестве триггера для увеличения целевых значений АД по сравнению с 26% врачами неинтенсивистами ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что главной причиной для увеличения дозы вазопрессора была неспособность достичь целевого уровня АД (68%), некоторые респонденты увеличивали дозы вазопрессора по другим причинам; например, признаки органной дисфункции, несмотря на достижение целевых значений МАР. Европейские интенсивисты и врачи реаниматологи чаще выбирали увеличение дозировки вазопрессора за пределами достижения це-





левых значений АД (35% против 27% не европейцев,  $p < 0,05$ ). Не было никаких различий ни в одном из ответов между опытными и менее опытными (<5-ти лет работы в отделении реанимации) врачами.

34 эксперта согласились с 10 рекомендациями относительно уровня АД и применения вазопрессоров и кортикостероидов, 9 из которых были сильными (Таблица 4). Кроме того, они рекомендовали не откладывать назначение вазопрессора до окончания волеической реанимации, и отметили, что лучше начать с норадреналина заблаговременно, чтобы достичь целевого значения  $MAP \geq 65$  мм рт. ст., и рассмотреть более низкий уровень MAP, если этого достаточно для коррекции признаков гипоперфузии.



**Рис. 1** а. Опрос респондентов из европейских стран. Количество респондентов, работающих в европейских странах. Черные полосы указывают страны с высоким уровнем дохода и белые полосы стран с низким уровнем дохода.

б. Опрос респондентов из неевропейских стран. Количество респондентов, работающих в неевропейских странах. Черные полосы обозначают страны с высоким уровнем дохода, а белые полосы - страны с низким уровнем дохода.

**Таблица 4.** Краткое изложение экспертных рекомендаций, степень консенсуса и сила рекомендации

Формулировка	Степень согласия	Сила рекомендаций
<b>Мониторинг артериального давления</b> 1. У пациентов с шоком артериальное давление должно контролироваться инвазивно и непрерывно с помощью артериального катетера	Совершенная	Сильная
<b>Идеальный момент для начала вазопрессорной терапии при лечении циркуляторного шока</b> 2. Вазопрессоры должны быть назначены как можно раньше, до (полного) завершения волеической реанимации 3. Уровень MAP или комбинация MAP и АД диаст должны	Разумная	Условная



рассматриваться как триггер для начала лечения вазопрессором	Хорошая	Сильная
<b>Вазопрессор первой линии выбора</b> 4. Норадреналин следует использовать в качестве вазопрессора первой линии выбора	Совершенная	Сильная
<b>Цель вазопрессорной поддержки</b> 5. Целью вазопрессорной терапии должен быть уровень МАР равный 65 мм рт. ст. 6. В случае рефрактерной гипотензии допустимы более низкие уровни МАР, несмотря на достаточное количество жидкости и вазопрессорную поддержку	Хорошая Хорошая	Сильная Сильная
<b>Варианты лечения при рефрактерной гипотензии</b> 7. Добавление второго вазопрессора в случае рефрактерной гипотензии 8. Использование вазопрессина или терлипрессина в качестве второго вазопрессора	Хорошая Хорошая	Сильная Сильная
<b>Причина прекращения вазопрессорной поддержки</b> 9. Вазопрессорная поддержка должна быть уменьшена/прекращена, когда пациент улучшается клинически, при возникновении побочных эффектов или в случае неэффективности	Совершенная	Сильная
<b>Использование стероидов для достижения цели</b> 10. Стероиды следует рассматривать при септическом шоке	Хорошая	Сильная

*Определения степени согласия и силы рекомендаций были сделаны на основе алгоритма **RAND**. Согласие всех 34-х экспертов было определено как совершенный консенсус, согласие  $\geq 80\%$  экспертов как хороший консенсус; в данных случаях рекомендация была оценена как сильная. Разумный консенсус был определен при согласии 70–80% экспертов, и рекомендация была признана условной.*

## Обсуждение

Как было показано, норадреналин является вазопрессором первой линии выбора и используется для достижения целевых значений МАР почти для всех респондентов нашего онлайн-опроса. Кроме того, большинство респондентов и экспертов были ориентированы на уровень МАР 65 мм рт. ст. или выше. Эти выводы согласуются с текущими рекомендациями по лечению сепсиса и септического шока, которые рекомендуют достижение начального целевого значения МАР 65 мм рт. ст. с последующим титрованием дозы по индивидуальным требованиям [8]. В частности, данные из реестров и крупных исследований показали, что уровень МАР в практике варьировал от 75 до 80 мм рт. ст. Например, в исследовании **SEPSISPAM** уровень МАР составил 75 мм рт. ст., тогда как заданный целевой диапазон составлял 65–70 мм рт. ст. [24]. Точно так же в исследовании **OVATION**, половина значений измеренного МАР было выше целевого диапазона [25]. Это может означать, что медицинские работники в реанимации использовали более высокое АД, как «подушку безопасности» для предотвращения падения АД ниже целевых значений, или, что дозы вазопрессора не были снижены при повышении МАР выше заданных значений. Недавний ретроспективный анализ из 110 стационаров в США показал, что риск летального исхода, развития острого почечного повреждения и миокардиального повреждения у пациентов с сепсисом прогрессивно возрастал при пороговых значениях МАР ниже 85 мм рт. ст. [26].

Поразительно, что большинство респондентов оценивают последствия их первоначальных усилий по реанимации на основе влияния на артериальное давление, тогда как только 7% респондентов использовали для этой цели показатели сердечного выброса. Это согласуется с результатами предыдущих исследований [27, 28], но в сочетании с рациональной волеической реанимаци-



ей, которая должна привести к увеличению кровотока, то есть сердечного выброса и доставки кислорода, чтобы в конечном итоге позволит улучшить тканевую перфузию и оксигенацию.

Подавляющее большинство врачей заявили, что они увеличивали целевые уровни АД, когда пациент имел анамнез хронической артериальной гипертензии; что соответствует современным рекомендациям европейской консенсусной конференции [2]. Эта стратегия основана на изменениях ауторегуляции перфузии органов при гипертонической болезни, хотя церебральная, гепатоспланхальная и почечная ауторегуляция может быть нарушена в присутствии тяжелого системного воспаления [29]. Исследование *SEPSISPAM* показало, что ориентация на более высокий целевой уровень MAP у септических пациентов с хронической артериальной гипертензией привело к снижению потребности в заместительной почечной терапии [24]. С другой стороны, результаты многоцентрового пилотного рандомизированного контролируемого исследования, показали, что у пациентов в возрасте старше 75-ти лет более низкий целевой уровень MAP (60–65 мм рт. ст.) ассоциировался с более низкой госпитальной летальностью (13% против 60%,  $p = 0,03$ ), однако это не продемонстрировало преимуществ в группе более молодых пациентов [25]. Важно, что в возрастную группу  $\geq 75$  лет было включено только 25 пациентов (8 смертей), поэтому эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Недавний индивидуальный мета-анализ данных пациентов двух крупных исследований, сравнивающих высокие и низкие целевые значения MAP, показал, что более высокие цифры MAP могут быть связаны с более высокой смертностью, особенно когда пациенты получали вазопрессоры в течение более чем 6 ч до включения их в исследование [11]. Другое когортное исследование по применению вазопрессора при тяжелой артериальной гипотензии сообщили о поддержании MAP 75 мм рт. ст. без коррекции доз вазопрессора с учетом индивидуальных особенностей пациента, таких как хроническая гипертензия [30]. Опция, заслуживающая рассмотрения - это индивидуализация целевых значений АД с учетом «вазопрессорных проблем» с возвратом к предыдущей дозе вазопрессора, если перфузия органов явно не улучшается, несмотря на достижение более высоких цифр MAP, или если появляются побочные эффекты вазопрессорной терапии, такие как мерцательная аритмия или ишемия миокарда. Эффективность такой прагматичной стратегии еще не подтверждена результатами проспективных исследований, но была протестирована в недавно завершеном исследовании по ранней реанимации у пациентов с септическим шоком [31].

Выбор вазопрессора первой линии в нашем обзоре согласуется с отчетами скандинавских и канадских ОРИТ, где норадреналин был вазопрессором первой линии для достижения целевых значений MAP [32, 33]. Это значительное изменение в сравнении с результатами более раннего обследования, где вазопрессором первой линии был допамин [34]. Скорее всего, основной движущей силой этих изменений стали результаты большого мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования по сравнению норадреналина с допамином [6], а также трех мета-анализов [35–37] с последующими рекомендациями [7, 8]. Недавний ретроспективный анализ показал увеличение смертности в группе пациентов с септическим шоком, которым в период дефицита норэпинефрина в США использовались другие вазопрессоры (преимущественно фенилэфрин) [38, 39]. Это означает, что норадреналин ассоциируется с самой низкой смертностью. Следовательно, согласно заявлению *Surviving Sepsis Campaign 2016* использование фенилэфрина должно быть ограничено пока не будет доступно большее количество исследований, так как его влияние на клинические результаты неясны [8].

*Surviving Sepsis Campaign 2016* предлагает добавление либо вазопрессина (до 0,03 ед/мин) (*слабая рекомендация, умеренное качество доказательств*) или адреналина (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*) к норадреналину с целью повышения MAP для достижения целевых значений или добавление вазопрессина (до 0,03 ед/мин) (*слабая рекомендация, умеренное качество доказательств*), чтобы уменьшить дозировку норэпинефрина [8]. Тем не менее, послед-



ние исследования не обнаружили положительного эффекта от применения вазопрессина [40] или терлипрессина [41]. Ангиотензин II был изучен как дополнительный вазопрессор для поддержания МАР в последнем рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с вазодилаторным шоком [42]. Его точное место в лечении септического шока должно быть еще определено, но результаты подгруппового анализа последнего исследования предполагают, что пациенты с острым почечным повреждением, требующие проведения заместительной почечной терапии, могут преимущественно иметь пользу от этого лечения [43].

Время начала вазопрессорной терапии варьировало в нашем опросе; 44% респондентов начинали вазопрессорную поддержку после оценки зависимости от преднагрузки, в то время как 27% использовали вазопрессоры только после полной коррекции гиповолемии по оценке зависимости от преднагрузки. Эксперты согласились с разумной степенью консенсуса, что введение вазопрессора должно быть начато до окончательного завершения волемической реанимации. Согласно рекомендациям *Surviving Sepsis Campaign*, есть неопределенность относительно того, когда следует начинать вазопрессорную поддержку при септическом шоке. После внимательного прочтения публикации, можно понять, что вазопрессоры следует назначать только после первоначально проведенной волемической реанимации (30 мл/кг кристаллоидов в течение первых 3 ч) [7]. Это отсутствие ясности было подвергнуто критике [44]. Данные исследования *Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation (ARISE)* показали, что средний (IQR) объем жидкости, вводимой до назначения вазопрессора, был 3,1 литра (2,3 - 4,3 л) [45].

Недавно (после завершения нашего опроса) *Surviving Sepsis Campaign* предложила новый 1-часовой пакет, где вазопрессоры рекомендуется применять, при сохранении гипотензии во время или после волемической реанимации для поддержания  $MAP \geq 65$  мм рт. ст. [9]. Несмотря на отсутствие об упоминании какой индикатор можно использовать для выбора пациентов, которым будет необходима вазопрессорная поддержка, эта рекомендация четко указывает на то, что раннее использование вазопрессора до завершения волемической реанимации является вариантом выбора. Некоторые исследования сообщили, что задержка начала вазопрессорной терапии ассоциировалась с повышенным риском смертности у пациентов с септическим шоком [46, 47]. Есть три потенциальные причины этого утверждения: раннее использование вазопрессоров может предотвратить начало или прогрессирование органной дисфункции путем более быстрого достижения целевых значений МАР (как основного компонента перфузионного давления органов), что в свою очередь способствует оптимизации тканевой перфузии [48, 49]. Ранняя вазопрессорная терапия может быть маркером интенсивности оказываемой помощи, которая может привести к улучшенным клиническим исходам. Наконец, раннее использование вазопрессоров может привести к уменьшению количества вводимой жидкости [50], например, из-за перераспределения венозной крови (ауто-трансфузия). Тем не менее, ретроспективные данные почти 2900 пациентов из 24 стационаров в трех странах предлагают, что введение вазоактивных препаратов в первый час может быть вредным из-за меньшего количества жидкости; и что смертность была самой низкой, когда вазопрессорная поддержка была начата через 1–6 ч после развития септического шока с объемом инфузии более 1 л в первый час, более 2,4 л в период 1–6 часов и 1,6–3,5 л в период от 6 до 24 часов [51]. В исследовании *ARISE* 50% пациентам вазопрессорная поддержка была начата через 4,4 часа после госпитализации [45]. Так как эти данные относятся скорее к эпидемиологии, чем к физиологии, оптимальные сроки назначения вазопрессора необходимо изучать в персонализированном контексте.

В нашем опросе было расхождение во мнении респондентов относительно причин назначения второго вазопрессора у пациентов с рефрактерной гипотензией, т.е. когда пациент адекватно не реагировал на первоначальное введение вазопрессора. Только 14% респондентов в качестве основной причины указали predeterminedенную максимальную дозировку первого вазопрессора.



Существует некоторая поддержка этого заявления в текущей литературе. Так апостериорный анализ исследования показал, что вазопрессорная нагрузка и пороговые дозы были связаны с возникновением катехоламиновых осложнений, хотя смертность, связанная с высокими дозами норадреналина значительно варьирует. В серии из 324 пациентов с септическим шоком (средняя летальность 48%), пациенты, получавшие норадреналин в дозе  $\geq 1$  мкг кг/мин имели чрезвычайно высокую (90%) летальность [53]. Напротив, в серии из 106 пациентов с тяжелым септическим шоком, у которых дозировка норадреналина составляла  $\geq 1$  мкг кг/мин, летальность была намного ниже и составила 60% [35]. Необходимо проведение исследования с целью определить клинически значимые пороговые значения для согласованности рекомендаций и для разработки будущих клинических исследований [54].

Что касается использования кортикостероидов при рефрактерной гипотензии, 29 из 34 экспертов рекомендовали их использование, несмотря на отсутствие убедительных доказательств в плане уменьшения летальности [55-57]. Тем не менее, есть доказательства, что использование низких доз кортикостероидов приводит к более раннему купированию шока (т.е. сокращение продолжительности вазопрессорной поддержки и стабилизация гемодинамики) у пациентов с септическим шоком без ответа на волевическую и вазопрессорную терапию [56-58]. Стоит отметить, что ни один эксперт не изменил свое мнение после опубликования результатов исследования *ADRENAL* [21], в то время как двое из пяти экспертов с изначально негативным отношением к стероидам, изменили свое мнение в пользу гормональной терапии при септическом шоке после опубликования результатов исследования *APROCCHSS* [22].

В нашем опросе мы получили противоречивые ответы на вопрос об изменении сердечного выброса при восстановлении MAP на фоне введения норэпинефрина. Только 53% врачей признали, что при введении норадреналина улучшение MAP может также привести к увеличению системного кровотока. Согласно результатам проведенных исследований было показано, что у пациентов с септическим шоком на фоне вазопрессорной поддержки норадреналином увеличение сердечного выброса происходит вследствие увеличения преднагрузки и сократимости миокарда [48, 59-62]. Недавний систематический обзор подтвердил эти выводы [63]. Хотя 24% опрошенных врачей считают, что восстановление MAP на фоне введения норэпинефрина может привести к снижению микроциркуляторного кровотока, это заявление не поддерживается результатами недавних исследований, продемонстрировавших либо улучшение [49, 61, 64, 65] либо отсутствие изменений [66-68] микроциркуляторной перфузии у пациентов с септическим шоком при повышении артериального давления норэпинефрином. Похоже, что эффект норадреналина зависел от базального состояния микроциркуляторного русла, принося выгоду только при скомпрометированной микроциркуляции.

Респонденты имели разные мнения о том, как измерять артериальное давление, какие должны быть целевые значения MAP, дозировки, время, триггеры для добавления второго вазопрессора, причины снижения доз вазопрессора и прекращение вазопрессорной поддержки. Эта вариация может быть интерпретирована двумя способами. Во-первых, отдельные врачи могут оценивать существующие научные доказательства по-разному. Например, один врач может придавать большое значение целевым значениям MAP, в то время как другой может сосредоточиться на признаках дисфункции органов. Так, 68% респондентов предпочли MAP и только 21% опрошенных - маркерам органной дисфункции в качестве мишени при проведении вазопрессорной терапии. Во-вторых, врачи могли интерпретировать существующие доказательства одинаково, в то время как неоднородность септического шока ведет к различиям в планах лечения. Это лечение может быть адаптировано для отдельных пациентов на основе их анамнеза, основной причины заболевания, наличия сопутствующей патологии и ответа на проводимую терапию [69]. В клинической практике целевой значение MAP равное 65 мм рт. ст. может быть приемлемым, если нет



других признаков гипоперфузии. Если признаки гипоперфузии остаются, целевые цифры MAP, возможно, должны быть повышены. Эти нюансы не могут быть охвачены простым опросом.

Хотя опросы и не находятся в верхней части доказательной пирамиды, результаты этого опроса представляют полезную информацию о современной практике и предпочтениях относительно вазопрессорной терапии, полученной от респондентов из многих европейских и неевропейских стран (*Рис. 2*). Неевропейские медики чаще использовали неинвазивные методы измерения АД и реже рассматривали другие причины, кроме достижения целевых значений MAP, чтобы увеличить дозу вазопрессоров, такие как, сохраняющиеся признаки органной дисфункции, несмотря достижение целевых показателей MAP. Эти различия могут отражать как различную адаптацию рекомендаций *Surviving Sepsis Campaign* в этих странах, так и просто различия в доступных ресурсах и локальных предпочтениях.

Мнения экспертов основаны на имеющихся доказательствах и их интерпретации по большинству вопросов, в то время как совокупная выгода может лежать в вопросах, доказательства по которым еще достаточно редки. Кроме того, эта работа определила области для будущих исследований, как это отражено разнородными мнениями.

Результаты нашего опроса могут быть использованы в качестве ориентира для интерпретации исследований с указанием обычного или стандартного набора терапевтических опций в контрольных группах интервенционных испытаний. Однако если к контрольной группе относились иначе, чем в нашем опросе, то внешняя достоверность результатов уменьшилась бы. Врачи менее подвержены влиянию вмешательства по сравнению с контрольным вмешательством, хотя это в настоящее время не считается стандартом для лечения пациентов. Кроме того, будущие исследования могут быть предназначены для расследования изменений в отношении того, что считается обычным или стандартным вариантом терапии для увеличения внешней валидности. Еще одним положительным аспектом этого опроса является то, что его результаты могут быть использованы как рекомендации, например, необходимость избегать ненужной перегрузки жидкостью.

## Ограничения

Методы, используемые для приглашения людей на наш опрос, не позволил нам рассчитать точный коэффициент ответов, который может быть оценен примерно как 10% от всех членов *ESICM*. Тем не менее, наш опрос был самым крупным по абсолютному количеству респондентов по сравнению с предыдущими исследованиями по вазопрессорам (839 против 114, 171 и 202 соответственно) [32–34]. Тем не менее, смещение ответа не может быть исключенным. Результаты относятся только к лицам, которые были готовы ответить. Поэтому внешняя валидация в данной ситуации неизвестна. Кроме того, онлайн-опросы имеют ограничения, включая несколько ответов от одного человека. Мы не использовали куки или лог-файл/анализ IP-адресов, чтобы предотвратить несколько ответов. С другой стороны, мы предполагаем, что отдельно взятый человек вряд ли будет тратить время на ответы простого опроса более одного раза, и мы не знаем, имели ли некоторые учреждения более высокое представительство респондентов, чем другие. Кроме того, опрос может отражать повседневную практику, а не предпочтения врачей. Вопросы и определения, используемые в нашем опросе, могли быть истолкованы респондентами по-разному, затрудняя их ответы. Точно так же необходимо отметить, что в настоящее время у нас есть третий международный консенсус по определению сепсиса [15], тогда как большинство исследований цитируемых в обсуждении были основаны на критериях второго определения.

## Заключение

В заключение, применение вазопрессора у критически пациентов с септическим шоком, как сообщают отдельные врачи, соответствует действующим рекомендациям. Эксперты рекомендовали не



откладывать назначение вазопрессора до полного завершения волемиической реанимации, а точнее начинать с норадреналина как можно раньше для достижения целевого МАР  $\geq 65$  мм рт. ст. Будущие исследования должны быть направлены на реализацию современных данных о раннем применении вазопрессоров, индивидуализированных гемодинамическими мишенями и исходами пациентов [54]. Логическим продолжением будет систематический обзор применения вазопрессоров у критически взрослых пациентов с циркуляторным шоком.

## References

1. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*. 2006;34(3):589–97.
2. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, 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):1795–815.
3. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726–34.
4. Weil MH. Personal commentary on the diagnosis and treatment of circulatory shock states. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(4):246–9.
5. Hiemstra B, Eck RJ, Keus F, van der Horst ICC. Clinical examination for diagnosing circulatory shock. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):293–301.
6. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779–89.
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock—2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77.
9. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925
10. Asfar P, Teboul JL, Radermacher P. High versus low blood-pressure target in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(3):283–4.
11. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):12–21.
12. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):342–7.
13. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(18):1889–900.
14. Lesur O, Delile E, Asfar P, Radermacher P. Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):102.
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
16. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75–87.
17. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):174.
18. Eysenbach G. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J Med Internet Res*. 2004;6(3):e34.
19. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JP, Kahan JP. The RAND/UCLA appropriateness method user’s manual. RAND Corporation; 2001.
20. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of refractory vasodilatory shock. *Chest*. 2018;154(2):416–26.
21. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, Billot L, Correa M, Glass P, Harward M, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):797–808.
22. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cariou A, Forceville X, Schwebel C, Martin C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809–18.
23. World Bank: World bank country and lending groups. <https://datahlpdesk.worldbank.org/knowledgeedge/ase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>. Accessed 18 Jan 2019.
24. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1583–93.
25. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, Day AG, Mehta S, Muscedere J, Bagshaw SM, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(4):542–50.



26. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, Khanna AK, Sessler DI. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med.* 2018;44:857–67.
27. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettita V, Wilkman E, Molnar Z, Della Rocca G, Aldecoa C, Artigas A, Jog S, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1529–37.
28. Funcke S, Sander M, Goepfert MS, Groesdonk H, Heringlake M, Hirsch J, Kluge S, Krenn C, Maggiorini M, Meybohm P, et al. Practice of hemodynamic monitoring and management in German, Austrian, and Swiss intensive care units: the multicenter cross-sectional ICU-CardioMan Study. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):49.
29. Le Dorze M, Huche F, Coelembier C, Rabuel C, Payen D. Impact of fluid challenge increase in cardiac output on the relationship between systemic and cerebral hemodynamics in severe sepsis compared to brain injury and controls. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):74.
30. Lamontagne F, Cook DJ, Meade MO, Seely A, Day AG, Charbonney E, Serri K, Skrobik Y, Hebert P, St-Arnaud C, et al. Vasopressor use for severe hypotension: a multicentre prospective observational study. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0167840.
31. Hernandez G, Cavalcanti AB, Ospina-Tascon G, Zampieri FG, Dubin A, Hurtado FJ, Friedman G, Castro R, Alegria L, Cecconi M, et al. Early goal-directed therapy using a physiological holistic view: the ANDROMEDASHOCK—a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):52.
32. Kollind M, Wickbom F, Wilkman E, Snackestrand MS, Holmen A, Oldner A, Perner A, Aneman A, Chew MS. Scandinavian Critical Care Trials G: shock treatment in a cohort of Scandinavian intensive care units in 2014. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(7):945–57.
33. Lamontagne F, Cook DJ, Adhikari NKJ, Briel M, Duffett M, Kho ME, Burns KEA, Guyatt G, Turgeon AF, Zhou Q, et al. Vasopressor administration and sepsis: a survey of Canadian intensivists. *J Crit Care.* 2011;26(5):532e531–7.
34. Oldner A, Rossi P, Karason S, Aneman A. Scandinavian Critical Care Trials G: a practice survey on vasopressor and inotropic drug therapy in Scandinavian intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(6):693–701.
35. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(3):725–30.
36. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0129305.
37. Hiemstra B, Koster G, Wetterslev J, Gluud C, Jakobsen JC, Scheeren TWL, Keus F, van der Horst ICC. Dopamine in critically ill patients with cardiac dysfunction: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018. <https://doi.org/10.1111/aas.13294>.
38. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubinfeld G, Wunsch H. Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. *JAMA.* 2017;317(14):1433–42.
39. Donohue JM, Angus DC. National shortages of generic sterile injectable drugs: norepinephrine as a case study of potential harm. *JAMA.* 2017;317(14):1415–7.
40. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, 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.
41. Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, Kang Y, Li K, Zhou L, Song Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1816–25.
42. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse LW, Altaweel L, Albertson TE, Mackey C, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2017;377(5):419–30.
43. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, Kashani K, Szerlip HM, Prowle JR, Bihorac A, 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.
44. Hernandez G, Teboul JL. Fourth Surviving Sepsis Campaign’s hemodynamic recommendations: a step forward or a return to chaos? *Crit Care.* 2017;21(1):133.
45. Udy AA, Finnis M, Jones D, Delaney A, Macdonald S, Bellomo R, Peake S, ARISE Investigators. Incidence, patient characteristics, mode of drug delivery, and outcomes of septic shock patients treated with vasopressors in the arise trial. *Shock.* 2018. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001281>.
46. Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A, Zanotti S, Parrillo JE, Kumar A, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care.* 2014;18(3):R97.
47. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, Dong Y, Xu L, Li N. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care.* 2014;18(5):532.
48. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care.* 2010;14(4):R142.
49. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1882–9.
50. Rachoin JS, Dellinger RP. Timing of norepinephrine in septic patients: NOT too little too late. *Crit Care.* 2014;18(6):691.
51. Waechter J, Kumar A, Lapinsky SE, Marshall J, Dodek P, Arabi Y, Parrillo JE, Dellinger RP, Garland A, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Crit Care Med.* 2014;42(10):2158–68.
52. Dønser MW, Ruokonen E, Pettita V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, Jakob S, Takala J. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care.* 2009;13(6):R181.





53. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, Meyssignac B, Vigne C, Zieleskiewicz L, Leone M. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock*. 2015;44(4):305–9.
54. Teboul JL, Duranteau J, Russell JA. Intensive care medicine in 2050: vasopressors in sepsis. *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1130–2.
55. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1220–34.
56. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D’Aragon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1411–20.
57. Rygard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, Perner A, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1003–16.
58. Briegel J, Bein T, Mohnle P. Update on low-dose corticosteroids. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(2):186–91.
59. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2729–32.
60. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, Monnet X, Trouiller P, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth*. 2018;120(3):517–24.
61. Annane D, Ouane-Besbes L, de Backer D, Du B, Gordon AC, Hernandez G, Olsen KM, Osborn TM, Peake S, Russell JA, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):833–46.
62. Hernandez G, Teboul JL, Bakker J. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5499-8>.
63. D’Aragon F, Belley-Cote EP, Meade MO, Lauzier F, Adhikari NK, Briel M, Lalu M, Kanji S, Asfar P, Turgeon AF, et al. Blood pressure targets for vasopressor therapy: a systematic review. *Shock*. 2015;43(6):530–9.
64. Thoof A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care*. 2011;15(5):R222.
65. Xu JY, Ma SQ, Pan C, He HL, Cai SX, Hu SL, Liu AR, Liu L, Huang YZ, Guo FM, et al. A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study. *Crit Care*. 2015;19(1):130.
66. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1961–6.
67. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Palizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Palizas F, Estenssoro E, Ince C. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care*. 2009;13(3):R92.
68. Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2004–18.
69. Saugel B, Vincent JL, Wagner JY. Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):334–41.