



REVIEW

Open Access

Vasopressor Choice and Timing in Vasodilatory Shock



Patrick M. Wieruszewski¹ and Ashish K. Khanna^{2,3*}

Abstract

This article is one of ten reviews selected from the Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2022. Other selected articles can be found online at <https://www.biomedcentral.com/collections/annualupdate2022>. Further information about the Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine is available from <https://link.springer.com/bookseries/8901>.

Выбор и своевременность вазопрессоров при вазодилататорном шоке

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2022 год*



Введение

Вазодилататорный шок является наиболее распространенной формой циркуляторного шока, встречающейся у пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [1]. Сепсис - преобладающая этиология, но другие причины вазодилататорного шока включают послеоперационную вазоплегию, анафилаксию, повреждение спинного мозга (нейрогенный шок), системную воспалительную реакцию при остром панкреатите и прямую вазодилатацию вследствие действия общих и местных анестетиков. Вазодилататорный шок является неотложным медицинским состоянием, который требует быстрой диагностики и лечения. Независимо от этиологии вазодилататорный шок характеризуется сниженным системным сосудистым сопротивлением и артериальной гипотензией, что требует внутрисосудистого введения жидкости и применение фармакологических вазопрессоров для восстановления сосудистого тонуса. При отсутствии лечения страдает перфузионное давление, что приводит к неадекватному использованию кислорода клетками, переходу к анаэробному метаболизму, полиорганной недостаточности и смерти [2,3]. Более десяти лет норадреналин рекомендовался в качестве вазопрессора первой линии с нечеткими рекомендациями по выбору препарата второй линии терапии и своевременности назначения [4], что привело к значительной неоднородности в интенсивной практике у постели больного [5]. Здесь мы предоставляем современный обзор факторов, влияющих на выбор вазопрессоров и выбор времени, бросая вызов классическим парадигмам лечения вазодилататорного шока.

Сбалансированный вазопрессорный подход

Классический подход при лечении рефрактерного к инфузии вазодилататорного шока заключается в применении катехоламиновых вазопрессоров и их титровании до достижения определенного среднего артериального давления (САД). Этот поэтапный подход традиционно включает в себя начало введения норадреналина, последующее повышение дозы, часто до токсического уровня, ожидание относительной рефрактерности к катехоламинам, а затем подключение второго вазопрессора [4]. Такая стратегия задерживает достижение адекватного перфузионного давления и, в конечном счете, приводит к прогрессирующей полиорганной недостаточности, при этом вероятность смерти возрастает с каждым прогрессивным увеличением числа органических систем, вовлеченных в полиорганную недостаточность [6]. Рефрактерный вазодилататорный шок является конечной точкой неэффективности лечения и клинически



характеризуется не достижением устойчивого адекватного САД, несмотря на повышение дозы одного или нескольких вазопрессоров [7]. Это состояние представляет молекулярную комбинацию сложного набора физиологических изменений, включая, помимо прочего, изменение микроциркуляторного кровотока, гиперполяризацию мембран, клеточную релаксацию и сосудистую реактивность (рис. 1).



Рис. 1. Патогенетические механизмы, приводящие к рефрактерному вазодилаторному шоку. АТФ=аденозинтрифосфат, цГМФ=циклический гуанозинмонофосфат, ЦОГ-2=циклооксигеназа-2, АФК=активные формы кислорода. (из [8] с разрешения)

Этот подход оставляет реаниматологов один на один со многими неопределенностями, в том числе (1) с какого момента времени считать лечение норадреналином неэффективным, (2) когда начинать введение второго вазопрессора и (3) какой второй вазопрессор выбрать? Важно понимать эти проблемы и рационализировать раннюю мультимодальную сбалансированную вазопрессорную стратегию в качестве альтернативы классическому поэтапному подходу. Нормальный гомеостаз артериального давления и патогенез шока, а также основные детерминанты исходов шока, включая временную задержку



перфузии, гиперлактатемии и катехоламиновою нагрузкой, особенно в связи с фармакологией вазопрессоров, являются критическими и заслуживают обсуждения в данном контексте.

Гомеостаз артериального давления и патогенез

В нормальных физиологических условиях артериальное давление и функция кровообращения поддерживаются в гомеостазе за счет сложного контррегуляторного взаимодействия симпатической нервной системы, вазопрессинергической и ренин-ангиотензиновой систем (рис. 2).

При нарушении регуляции этих систем, например, вследствие сепсиса, гомеостатический баланс нарушается. Наиболее очевидным объективным признаком является макроциркуляторная дисфункция, выявляемая при непосредственном измерении системного артериального давления, хотя региональное поражение тканей и микроциркуляторного русла происходит параллельно и даже предшествует общему признаку гипотензии [9].

В дополнение к прямым повреждениям вследствие глубоких системных воспалительных реакций, во время шока нарушаются те самые системы, которые отвечают за гомеостаз. Хотя стресс-индуцированное гипердинамическое состояние часто сопровождается септическим шоком, общая вариабельность сердечного ритма снижена, что свидетельствует о поражении симпатической системы [10].

Аналогичным образом, при гипотензии задняя доля гипофиза должна секретировать запасы эндогенного вазопрессина, хотя концентрации вазопрессина в плазме крови при вазодилаторной септической гипотензии, как было показано, неадекватно низкие (3,1 пг/мл) по сравнению с другими гипотензивными состояниями, при которых также ожидается такой же гормональный ответ, например, при кардиогенном шоке (22,7 пг/мл, $p < 0,001$) [11]. Наконец, несмотря на активацию ренин-ангиотензиновой системы при шоке, различные ангиотензиновые рецепторы подавляются, что способствует гипореактивности сосудов, а также нарушению секреции эндогенных катехоламинов [12,13].

Несмотря на этот многофакторный и сосуществующий гормональный дефицит, который проявляется во время континуума вазодилаторного шока, рекомендуемый подход остается поэтапным, когда введение катехоламинов начинают с повышения титрования дозы, часто до токсических уровней, и только затем подключают второй вазопрессорный препарат [4].



конечной целью реанимации при вазодилататорном шоке. Задержки в восстановлении адекватной перфузии напрямую связаны с более выраженной недостаточностью органов и повышенным риском смерти при вазодилататорном шоке [6,14,15]. В частности, после поправки на тяжесть заболевания задержка введения вазопрессоров ассоциировалась с увеличением внутрибольничной летальности (ОШ 1,02, 95% ДИ 1,01–1,03, $p < 0,001$), которая была наиболее выраженной, когда задержки превышали 14,1 ч (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,03–1,76, $p = 0,048$) [6]. Подобно зависящему от времени риску смерти при отсроченном введении противомикробных препаратов при сепсисе, было показано, что риск смерти увеличивается на 5,3% на каждый час отсрочки начала введения вазопрессоров [16]. В другом когортном исследовании пациенты, которым вазопрессоры начинали вводить в течение 6-ти часов после начала шока, достигли целевого САД в два раза быстрее (1,5 против 3,0 ч, $p < 0,01$), провели больше времени без вазопрессоров в первые 72 часа шока (34,5 против 13,1 ч, $p = 0,03$), и независимо почти в 3 раза чаще выживали через 30 дней (смертность при начале введения вазопрессоров через 6 ч; ОШ 2,9, 95% ДИ 1,3–7,0, p не сообщается) [15]. С другой стороны, если введение вазопрессоров задерживается более чем на 4 часа, вероятность прогрессирования органной недостаточности возрастает в четыре раза (ОШ 4,34, 95% ДИ 1,47–12,79, $p = 0,008$) по сравнению с пациентами, вазопрессоры которым начинали вводить в течение < 4 часов [14]. Действительно, обновление *the Surviving Sepsis Campaign* от 2018 г. рекомендует включать назначение вазопрессоров в важнейший первый час лечения инфузионно-резистентной гипотензии [17], хотя совсем недавно, в 2021 г., рекомендации относительно сроков начала применения вазопрессоров неоднозначны [4].

Несмотря на доказательную информацию о худших исходах при задержке начала вазопрессорной терапии, предпринимались ограниченные усилия по внедрению протоколированной практики в поддержку такой стратегии. Исследование *CENSER* было одним из первых пионеров этой концепции, в котором введение норадреналина в течение первого часа после развития септического шока оценивалось в проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании [18]. Пациенты, рандомизированные в группу раннего введения норадреналина, имели большую вероятность (ОШ 3,4, 95% ДИ 2,09–5,53, $p < 0,001$) купирования шока (САД > 65 мм рт. ст. для 2 измерений, диурез $> 0,5$ мл/кг/ч для 2 измерений) и снижения уровня лактата на 10% по сравнению



с исходным уровнем через 6 ч. Не было различий в госпитальной или 28-дневной смертности, хотя это исследование фазы II не было рассчитано на смертность. Интересно, однако, что у тех пациентов, которым введение норадреналина было начато рано, реже развивался кардиогенный отек легких (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,56–0,87, $p = 0,004$) или аритмии (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,56–0,94, $p = 0,03$).

Несмотря на то, что более раннее начало введения вазопрессоров лучше, чем позднее, время подключения второго препарата менее ясно. Однако недавнее крупное ретроспективное когортное исследование показало, что риск внутрибольничной смертности увеличивался на 12–18% при отсрочке введения вазопрессина от начала шока (2,1–12,2 ч) и повышения концентрации лактата при добавлении вазопрессина в качестве препарата второй линии к норадреналину при септическом шоке [19]. Возможно, все это сигналы того, что более быстрое внимание и более ранняя возможность для действия некатехоламиновых вазопрессоров — пока физиологические условия все еще благоприятны или шок не прогрессировал до точки необратимости — являются ключом к улучшению исходов у этих пациентов.

Гиперлактатемия

При патологическом шоке артериальная гипотензия снижает доставку кислорода, что приводит к региональной и глобальной тканевой гипоксии [20]. Следовательно, использование кислорода на клеточном уровне нарушается при неадекватном митохондриальном окислении. В то же время вазодилататорный шок часто сопровождается гипердинамическим состоянием, вторичным по отношению к стрессу (например, сепсису), что приводит к аэробному гликолизу, что еще больше способствует избыточной продукции лактата [20]. Конечным результатом является состояние гиперлактатемии, которое усугубляется ацидезией, нарушающей печеночный клиренс лактата.

Гиперлактатемия всегда была признаком неблагоприятного прогноза при вазодилататорном шоке. В когорте тяжелого сепсиса и септического шока исходные концентрации лактата были выше (7,3 ммоль/л) у умерших пациентов в течение 24-х часов после начала заболевания, по сравнению с теми, кто выжил через 24 часа (3,3 ммоль/л) [21]. При многопараметрическом анализе в этой популяции исходная концентрация лактата (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,05–1,35, $p = 0,004$) и органная недостаточность, измеренная по шкале mSOFA (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,00–1,36, $p = 0,046$) были независимыми предикторами ранней



смерти [21]. Точно так же лактат >4 ммоль/л был независимо связан с трехкратным увеличением риска 28-дневной смерти от септического шока (ОШ 3,0, 95% ДИ 2,1–4,1, $p < 0,001$), независимо от использования вазопрессоров [22]. Даже среди пациентов с септическим шоком, которым требуются вазопрессоры, у тех, у кого концентрация лактата хотя бы в одном случае превышала 2,5 ммоль/л в любой момент течения шока, выживаемость была почти в два раза меньше (57,1%), чем у пациентов без гиперлактатемии (92,3%) через 100 дней ($p < 0,0001$) [23]. Интересно, что даже когда концентрация лактата находится в пределах, обычно считающихся «нормальными», пациенты с относительным увеличением до верхней границы нормального диапазона, имеют большую вероятность смерти [24]. В целом, гиперлактатемия при вазодилататорном шоке, по-видимому, олицетворяет серьезный дефицит адекватной перфузии органов. Действительно, риск полиорганной недостаточности и смерти возрастает с увеличением концентрации лактата [25].

В дополнение к прогнозу, концентрация лактата может дать ценную информацию о выборе вазопрессоров и сроках введения, особенно когда речь идет о добавлении неадренергических вазопрессоров к катехоламинам. Хотя только менее чем у половины пациентов, получающих вазопрессин, наблюдается благоприятный гемодинамический ответ в два раза выше у пациентов с более низкими концентрациями лактата (ОШ 2,15, 95% ДИ 1,39–3,32, $p < 0,001$), что, в свою очередь, связано с большей вероятностью выживания в отделении интенсивной терапии [26]. Недавно в когортном исследовании пациентов с септическим шоком, когда добавление вазопрессина к норадреналину первой линии было отсрочено, шансы внутрибольничной смерти возрастали до 18% на ммоль/л с увеличением концентрации лактата через 12,2 ч после начала шока (95% ДИ 1,07–1,32) [19]. Точно так же пострегистрационный опыт применения синтетического ангиотензина II демонстрирует аналогичный гемодинамический ответ и реакцию на выживаемость, поскольку это связано с концентрацией лактата. Несмотря на исходную тяжесть заболевания среди реципиентов синтетического ангиотензина II (исходный уровень SOFA 12 баллов и APACHE II 30 баллов), гемодинамические респондеры имели более низкую исходную концентрацию лактата (6,5 ммоль/л) по сравнению с нереспондерами (9,5 ммоль/л), в многопараметрической модели вероятность гемодинамического ответа была выше при более низком уровне лактата (ОШ 1,11 на ммоль/л, 95% ДИ 1,05–1,17, $p < 0,001$), 30-ти дневная смертность была



ниже при более низком уровне лактата (ОШ 0,94 на ммоль/л, 1, 95% ДИ 0,91–0,96, $p < 0,001$) [27].

Катехоламиновая нагрузка

Наиболее очевидным последствием классического ступенчатого вазопрессорного подхода является общее бремя катехоламинов. Из-за мощного сосудосуживающего действия на альфа-адренергические рецепторы по всей сосудистой периферии избыточная стимуляция может быть вредной, при этом дистальные сосуды остаются наиболее восприимчивыми, что приводит к ишемии пальцев и висцеральной гипоксии, а также к некрозу и серьезным осложнениям [28,29]. В дополнение к желаемому сосудосуживающему действию катехоламинов стимуляция бета-рецепторов миокарда (рис. 2) делает эти препараты особенно непереносимыми. Аритмия является распространенным явлением и возникает у одной трети пациентов, которым вводится норадреналин при септическом шоке и связана с повышенным риском смерти [30]. Продолжительность и дозировка норадреналина показали ценность в прогнозировании аритмии, при этом риск увеличивается на 6% при увеличении максимальной дозы норадреналина на каждые 5 мкг/мин [30].

Кумулятивная доза норадреналина была легко идентифицируемой объективной мерой для предсказания прогноза при септическом шоке. По сравнению с приблизительной 90-дневной смертностью в 25% среди >3000 пациентов с септическим шоком в мета-анализе *PRISM* [31], у пациентов, которым требовались высокие дозы норадреналина, уровень смертности колебался от 60% до более чем 90% [29,32–36] (табл. 1).

Таблица 1 Доза норадреналина и смертность

Исследование	Доза норадреналина	Смертность	Смертность (%)
Jenkins et al. 2009 [35]	>100 мкг/мин	ОИТ	94
Brown et al. 2013 [32]	≥ 1.0 мкг/кг/мин	90-дневная	83
Dopp-Zemel et al. 2013 [34]	≥ 0.9 мкг/кг/мин	28-дневная	65
Martin et al. 2015 [29]	>1.0 мкг/кг/мин	90-дневная	90
Auchet et al. 2017 [33]	>1.0 мкг/кг/мин	28-дневная 90-дневная	60 66
Brand et al. 2017 [36]	≥ 90 мкг/мин	Госпитальная	90



В дополнение к прогнозу, доза катехоламинов является простым прикроватным маркером для принятия решения об эскалации вазопрессоров. В знаковом исследовании *VASST* у пациентов, получавших вазопрессин при дозе норадреналина <15 мкг/мин, отмечались более низкие показатели смертности через 28 дней (26,5% против 35,7%, $p = 0,05$) и 90 дней (35,8% против 46,1%, $p = 0,05$) [37]. Аналогичным образом, в недавнем анализе >1500 пациентов с септическим шоком риск внутрибольничной смертности повышался на 20,7% при увеличении дозы норадреналина на каждые 10 мкг/мин во время добавления вазопрессина в качестве препарата второй линии [19]. Что наиболее важно, независимо от частоты ответа и исходной тяжести заболевания, риск смертности независимо ниже, если имеется положительный гемодинамический ответ на вазопрессин (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,35–0,76, $p = 0,001$) и ангиотензин II (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,35–0,71, $p < 0,001$) [26,27]. Все эти данные свидетельствуют о том, что восстановление гемодинамики и устранение шока являются решающими факторами, определяющими вероятность выживания.

Путь к персонализации: ранняя мультимодальная вазопрессорная терапия

Чтобы адаптировать вазопрессорную терапию при вазодилататорном шоке, необходимо охарактеризовать фенотипический прогноз и фармакологический ответ. Появилось несколько биомаркеров-кандидатов, которые продемонстрировали связь с вазопрессорным ответом и исходами септического шока (таблица 2). Было обнаружено, что генетические вариации $ARD\beta_2$, кодирующего β_2 -адренергический рецептор, связаны с более высокой потребностью в норадреналине, более значимой почечной, гематологической, печеночной и неврологической дисфункцией и повышенной 28-дневной смертностью при септическом шоке [38]. Точно так же вариации $AGTRAP$, белке, связанном с рецептором ангиотензина II типа 1, ассоциировались со снижением САД, более низким тонусом сосудов и увеличением 28-дневной смертности [39].

**Таблица 2** Потенциальные биомаркеры для вазопрессорной терапии

Биомаркер	Патологический вариант/порог вреда	Вазопрессор	Клинические ассоциации
<i>Генетический полиморфизм</i>			
ADRB ₂	SNP rs1042717	Норадреналин, адреналин	↑дисфункция органов, ↑потребность в норадреналине, ↑смертность от септического шока [38]
AGTRAP	SNP rs11121816	Ангиотензин II	↓тонус сосудов, ↑септический шок ↑смертность [39]
LNPEP	SNP rs4869317	Вазопрессин и аналоги	↑клиренс вазопрессина, ↑смертность от септического шока [40]
<i>Циркулирующие пептиды</i>			
Ангиопоэтин-2	> 5807 пкг/мл	Вазопрессин и аналоги	↑органный недостаток, ↑смертность от септического шока [41]
Ренин	> 40 пкг/мл	Ангиотензин II	↓гемодинамический ответ, ↑смертность от шока [42,43]
Вазопрессин	Вариабельно	Вазопрессин	Смешанные исходы, переменный гемодинамический ответ [44,45]

Интересно, что дефекты LNPEP (лейцил- и цистиниламинопептидазы), также известной как вазопрессиназа, были связаны с повышенным клиренсом вазопрессина плазмы и повышенной 28-дневной смертностью [40]. Повышение концентрации ангиопоэтина-2 в плазме, эндотелиального фактора роста, который способствует капиллярной утечке, было связано с почечной, печеночной и коагуляционной дисфункцией, а также с увеличением 7- и 28-дневной смертности [41]. Хотя на ранних стадиях септического шока существует так называемый относительный дефицит вазопрессина [11], его концентрация в плазме не предсказывает положительного ответа на введение экзогенного вазопрессина, а корреляции исходов неоднозначны [44,45].

Хотя лактат долгое время был предиктором критического состояния и шока, сывороточный ренин быстро становится потенциально лучшим предиктором смертности при различных шоковых состояниях в отделении интенсивной терапии. Два отдельных исследования показали, что абсолютная пороговая концентрация ренина и скорость повышения уровня ренина были выше,



чем у лактата и ассоциировались с летальностью в ОИТ и внутрибольничной смертностью у пациентов в критическом состоянии [42,46]. Важно отметить, что ренин оказался стабильным, и на его концентрации не оказывали заметного влияния заместительная почечная терапия или препараты, изменяющие ренин-ангиотензиновый каскад (например, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина) [46]. Было показано, что введение экзогенного ангиотензина II положительно влияет на выживаемость пациентов с шоком с высоким уровнем ренина [43,47]. Одним из самых значимых клинических барьеров для использования этого биомаркера в сочетании с лактатом или в качестве альтернативы ему, является отсутствие возможности измерения в месте оказания медицинской помощи, что позволило бы своевременно проводить целенаправленную реанимацию у постели больного в зависимости от концентрации ренина в плазме [48, 49].

Наш подход говорит о раннем мультимодальном использовании вазопрессоров, также называемом «вазопрессорами широкого спектра действия». Это аналогично использованию противомикробных препаратов широкого спектра и раннего применения при подозрении и подтвержденном сепсисе. Хотя в настоящее время нет убедительных данных, таких как аналогия с противомикробными препаратами, безусловно, есть физиологическая предпосылка для использования более низких доз нескольких различных классов вазопрессоров, когда мы начинаем терапию при вазодилаторном шоке. Это необходимо будет сочетать с широким использованием биомаркеров, и может произойти деэскалация от нескольких препаратов к одному, если один биомаркер станет явным сигналом вреда для конкретного пациента. Например, пациент с септическим шоком, у которого уровень вазопрессина непропорционально низок по сравнению с повышением уровня лактата и повышением уровня ангиотензина II (т. е. низкий уровень ренина), и там, где первоначальное использование вазопрессина показало клиническую пользу, лабораторная коррекция этой аномалии может способствовать переводу на введение только вазопрессина после первоначальной стратегии использования вазопрессоров широкого спектра действия, которая позволяет быстро достигнуть целевых показателей перфузии. Точно так же превосходный ответ на синтетический ангиотензин II при высоком уровне ренина в сыворотке мог бы быть очевидным основанием для продолжения вазопрессорной терапии с преобладанием ангиотензина II. Действительно, ценность тестирования чувствительности к ан-



гиотензину II была доказана в клинических исследованиях и предвещает отличный прогноз у надлежащим образом отобранных пациентов [50]. Точно также данный подход будет полезен у пациентов с начинающимся шоком, когда дозы катехоламинов могут быть очень низкими, и явно, не всем пациентам потребуется комбинация вазопрессоров. Наконец, не следует игнорировать использование препаратов, не обладающих вазопрессорным действием (например, кортикостероидов), нацеленных на основную патологию, в качестве катехоламин-сберегающих стратегий, чтобы обеспечить сбалансированный подход к общей реанимации при вазодилататорном шоке [7,51].

Вывод

Классический подход к лечению вазодилататорного шока состоит из поэтапной эскалации вазопрессоров, что приводит к длительным состояниям гипоперфузии, гиперлактатемии, чрезмерному воздействию катехоламинов и неблагоприятному исходу. Ранняя, сбалансированная, мультимодальная стратегия вазопрессорной терапии обеспечивает физиологически управляемый подход к сложному, многофакторному патогенезу вазодилататорного шока. Данные крайне необходимы для разработки и использования биомаркеров в индивидуальном подходе к вазопрессорной терапии для улучшения исходов шока.

Литературные источники доступны в оригинальной версии:

Wieruszewski and Khanna Critical Care (2022) 26:76

<https://doi.org/10.1186/s13054-022-03911-7>