



BJA Education, 25(2): 65–73 (2025)

doi: 10.1016/j.bjae.2024.10.004

Advance Access Publication Date: 9 December 2024

Management of vasoplegic shock

R.N. Mistry and J.E. Winearls*

Gold Coast University Hospital, Gold Coast, QLD, Australia

*Corresponding author: james.winearls@health.qld.gov.au

Keywords: septic shock; shock; vasoconstrictor drugs; vasoplegia

Ravi Mistry FANZCA FCICM — консультант-реаниматолог в университетской больнице Голд-Коста, Австралия. Он является руководителем обучения. Его основные клинические интересы — интенсивная терапия для пациентов с кардиоторакальными заболеваниями, эхокардиография и образование.

James Winearls BSc (hons) FCICM FRCP — старший консультант-реаниматолог в университетской больнице Голд-Коста, Австралия. Он является клиническим руководителем службы ЭКМО. У него есть несколько исследовательских интересов, включая коагуляцию при травмах и интенсивной терапии.

Лечение вазоплегического шока

Перевод А.А. Науменко

Южно-Сахалинск

2025 год



ЦЕЛИ ОБУЧЕНИЯ

Прочитав эту статью, вы сможете:

- Перечислить причины вазоплегического шока.
- Объяснить механизмы вазоплегического шока.
- Описать цели поддерживающей терапии.
- Описать механизм действия вазопрессоров и их побочные эффекты.
- Обсудить роль адъювантной терапии при вазоплегическом шоке.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Единого определения вазоплегического шока не существует. Диагноз ставится на основании клинических признаков.
 - Мультимодальный подход к вазопрессорной терапии, нацеленный на ряд различных рецепторов, вероятно, является наилучшим способом достижения гемодинамических целей и минимизации побочных эффектов, связанных с лекарственными средствами.
 - Ангиотензин II является перспективным средством лечения вазоплегического шока, но для определения его роли необходимы дальнейшие исследования.
 - Гидрокортизон является безопасным и полезным вспомогательным средством при вазоплегическом шоке.
-

Вазоплегический шок встречается часто и составляет до двух третей случаев шока, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. [1,2] При двух наиболее распространенных причинах вазоплегического шока — септический шок и вазоплегический шок после искусственного кровообращения (ИК) — смертность составляет 25–50%. [2–4]

Не существует единого определения вазоплегического шока. Рабочее определение — это устойчивая гипотензия, вызванная патологической вазодилатацией в сочетании с растущей потребностью в вазопрессорных препаратах и доказательствами капиллярной утечки и гипоперфузии тканей. Вазоплегию можно определить, как чрезмерную вазодилатацию без гипоперфузии тканей. Единое определение вазоплегии и вазоплегического шока было бы полезным с точки зрения оценки опубликованных доказательств и планирования будущих исследований. [4,5]

В этом обзоре мы описываем механизмы вазоплегического шока, даем обоснование поддерживающей терапии и предлагаем стратегию фармакологического лечения.



МЕХАНИЗМЫ ВАЗОПЛЕГИЧЕСКОГО ШОКА

Патофизиологические механизмы вазоплегического шока можно в целом разделить на вазодилатацию, сосудистую гипореактивность, капиллярную утечку и тканевую гипоксию (**Рисунок 1**). Основной причиной является системное воспаление, которое возникает в результате взаимодействия между иммунной системой и клеточным материалом поврежденной ткани, патогенами или и тем, и другим.

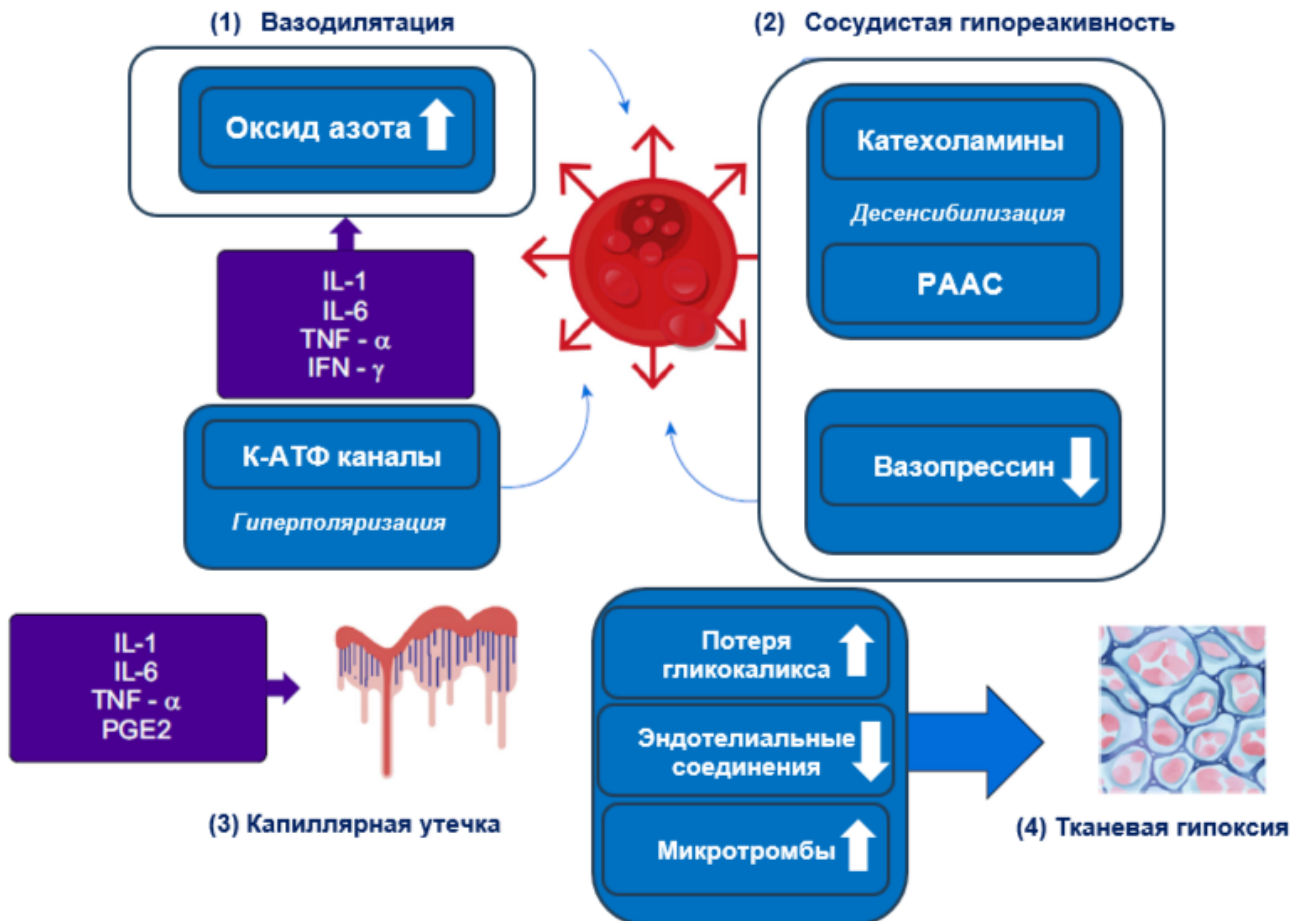


Рисунок 1. Патофизиологические механизмы вазоплегического шока.

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система; IFN-g - интерферон гамма; IL-1 - интерлейкин-1; IL-6 - интерлейкин-6; K-ATP - калиевые каналы, чувствительные к аденозинтрифосфату; PGE2 - простагландин E2; TNF-a - фактор некроза опухоли альфа.

Повреждение тканей высвобождает молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), в то время как структурные компоненты патогенов, известные как молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), взаимодействуют с рецепторами распознавания паттернов, такими как Toll-подобные рецепторы на иммунных клетках. [6] Активация Toll-подобных рецепторов приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6 и TNF-a. Важные DAMP и PAMP перечислены в **Таблице 1**.



Таблица 1. Важные молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP) и молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном (PAMP).

DAMP	PAMP
HMGB-1	Липополисахарид
S100	Мономеры пептидогликана
ДНК	Тейхоевая кислота
АТФ	Порины
Гистоны	Флагеллин

DAMP и PAMP — это молекулы, которые запускают иммунные реакции хозяина. DAMP указывают на клеточный стресс или повреждение, а PAMP сигнализируют о наличии патогенов. **Подробности см. в тексте.**

АТФ - аденозинтрифосфат; **HMGB-1** – белок 1 высокоподвижной группы (амфотерин); **S100** – белок S100

Вазодилатация

Воспаление приводит к увеличению продукции эндогенных вазодилататоров, наиболее важным из которых является оксид азота. Воспалительные цитокины вызывают повышение регуляции фермента индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к увеличению продукции оксида азота. В цитоплазме оксид азота активирует гуанилатциклазу, которая, в свою очередь, активирует различные протеинкиназы. Протеинкиназы увеличивают обратный захват кальция в саркоплазматический ретикулум, что приводит к расслаблению гладких мышц сосудов.

Еще одним механизмом вазодилатации является вызванная оксидом азота активация калиевых каналов, чувствительных к аденозинтрифосфату (К-АТФ), что приводит к гиперполяризации клеточных мембран и нарушению сокращения гладких мышц сосудов.

Сосудистая гипореактивность

Высокие циркулирующие концентрации эндогенного адреналина (эпинефрина), норадреналина (норэпинефрина) и ангиотензина II приводят к снижению регуляции рецепторов этих гормонов. Вазопрессин высвобождается из задней доли гипофиза в ответ на снижение внутрисосудистого объема и низкую осмолярность сыворотки. Длительная секреция вазопрессина приводит к истощению запасов в задней доле гипофиза, что сопровождается снижением высвобождения в ответ на гиповолемию.

Метаболическая ацидемия также способствует активации каналов К-АТФ и десенситилизации катехоламиновых рецепторов. [7]

Микроциркуляторная дисфункция

Вазоплегический шок — это связанная микроциркуляторная дисфункция, которая охватывает капиллярную утечку и стаз кровотока. Высвобождение воспалительных медиаторов приводит к потере сосудистого эндотелиального гликокаликса - гелеоб-



разного защитного слоя на поверхности просвета капилляров, и повреждает межэндотелиальные соединения, что способствует перемещению жидкости и плазменных белков из просвета сосудов во внесосудистое пространство.

Истощение гликокаликса также приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии на люминальной поверхности кровеносных сосудов. Наличие молекул адгезии, наряду с воспалительно-опосредованной активацией тромбоцитов и коагуляционных белков, сопровождается образованием микротромбов со стазом капиллярного кровотока. Снижение капиллярного кровотока приводит к гипоксии тканей и риску ишемии.

В результате вышеописанных механизмов возникает внутрисосудистая гиповолемия, отек тканей и гипоперфузия внутренних органов. [8] Помимо воздействия на системную микроциркуляцию, может быть затронута легочная микроциркуляция с нарушением альвеолярно-капиллярной мембраны, что способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

ПРИЧИНЫ ВАЗОПЛЕГИЧЕСКОГО ШОКА

Системное воспаление может проявляться различными способами, которые в целом подпадают под определение синдрома системного воспалительного ответа (SIRS). Синдром системного воспалительного ответа определяется на основе лихорадки, тахикардии, тахипноэ и количества лейкоцитов. Однако критерии SIRS не позволяют идентифицировать некоторых пациентов с сепсисом. [9] Тем не менее, вазоплегический шок можно рассматривать как проявление SIRS.

В **Таблице 2** перечислены важные причины вазоплегии и вазоплегического шока, встречающиеся в практике анестезии и интенсивной терапии. В зависимости от основного механизма и патофизиологических процессов вазоплегии может прогрессировать до вазоплегического шока. Сепсис и кардиохирургия с искусственным кровообращением являются двумя важными причинами вазоплегического шока.

Таблица 2. Причины вазоплегии и вазоплегического шока

Сепсис
Кардиохирургия с искусственным кровообращением
Обширная несердечная хирургическая операция
Тяжелая травма
Панкреатит
Ожоги
Ишемически-реперфузионное повреждение
Анафилаксия
Надпочечниковая недостаточность
Печеночная недостаточность
Нейроаксиальная анестезия с высоким блоком
Токсичность (например, передозировка блокаторов кальциевых каналов)
Высокое повреждение спинного мозга



Частота вазоплегического шока после операции на сердце составляет 5–25%, хотя, как уже отмечалось, отсутствие консенсусных диагностических критериев затрудняет сравнение между исследованиями. [4] Хотя механизмы вазоплегического шока при сепсисе и искусственном кровообращении схожи, триггеры различны. При сепсисе первоначальными триггерами системного воспаления являются компоненты патогенного микроорганизма (РАМР). При искусственном кровообращении вероятными триггерами являются воздействие компонентов крови на экстракорпоральный контур, хирургическое вмешательство, травма тканей, ишемия-реперфузия и бактериальная транслокация из кишечника. Использование препаратов с сосудорасширяющими свойствами (например, милринон) усугубляет артериолярную вазодилатацию. Факторы риска вазоплегического шока после искусственного кровообращения включают: нарушение функции желудочков, длительное искусственное кровообращение и предоперационное использование ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина. [10]

ОЦЕНКА И ПЕРВОНАЧАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Первоначальная оценка и лечение пациентов с подозрением на вазоплегический шок включают определение основной причины шокового состояния, лечение основного патологического процесса (например, антибиотики при сепсисе), начало поддерживающей терапии (внутривенное введение жидкости, вазопрессоры, искусственная вентиляция легких) и исключение других причин шокового состояния. Клиническая картина и информация, полученная в результате физического обследования, обычно указывают на первичный патологический процесс.

У одного и того же пациента могут сосуществовать несколько форм шока. Вклад вазоплегии в состояние шока может меняться со временем, что диктует частую переоценку состояния пациента. После операции на сердце шок может возникнуть из-за гиповолемии (например, вторичной по отношению к кровоизлиянию); дисфункции левого и правого желудочков (например, вторичной по отношению к оглушенному миокарду, ишемии миокарда, ранее существовавшей сердечной дисфункции); тампонады сердца; или обструкции выходного тракта левого желудочка. У пациентов с септическим шоком также может быть вызванная сепсисом депрессия миокарда. Если ОРДС сосуществует с шоком, может быть острое легочное сердце, приводящее к нарушению функции правого желудочка. Важно, что вазоплегический шок часто сосуществует с гиповолемией из-за капиллярной утечки.

Гемодинамический статус

Вазоплегия и вазоплегический шок сопровождаются гипотонией, проявляющейся низким средним артериальным давлением (САД <65 мм рт. ст.) и низким диастоли-



ческим артериальным давлением (<40-50 мм рт. ст.). У пациентов обычно наблюдаются теплая периферия и скачущий периферический пульс, хотя эти признаки могут отсутствовать при вазоплегическом шоке после операции на сердце.

Катетер Сван-Ганца используется редко, за исключением пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Однако, если катетер установлен, он обычно показывает высокий сердечный выброс (сердечный индекс >2,5 л/мин/м²) и низкое системное сосудистое сопротивление (индекс системного сосудистого сопротивления <800 дин/сек/см⁻⁵). [11] Сатурация смешанной венозной крови может быть нормальной, высокой или низкой. При наличии микроциркуляторной дисфункции снижение доставки кислорода к тканям приводит к снижению экстракции кислорода и (вопреки здравому смыслу) нормальной или высокой венозной сатурации, несмотря на наличие тканевой гипоксии.

В последнее время эхокардиография и анализ контура пульса артериальной волны стали популярными инструментами для оценки гемодинамического статуса. **Таблица 3** представляет сравнение гемодинамической оценки с катетером Сван-Ганца, эхокардиографией и анализом контура пульса. Независимо от подхода, принятого для оценки гемодинамического состояния, важно исключить низкий сердечный выброс, поскольку вазоплегия является единственной клинически значимой причиной шока при высоком сердечном выбросе.

Таблица 3. Мониторинг гемодинамики у пациентов с вазоплегическим шоком

Метод	Изменяемые параметры (норма)	Вазоплегический шок*	Комментарии	
Катетер легочной артерии	СИ (2,5-3,5 л/мин/м ²)	Высокий	<ul style="list-style-type: none">• Инвазивный метод• Используется редко, за исключением операций на сердце• Риски аритмии, повреждения легочной артерии• Измерения СИ и ИОПСС не учитывают регионарные вариации сосудистого тонуса• Измерение SVO₂ не учитывает региональные вариации доставки и потребления кислорода	
	SVO ₂ (60-75%)	Может быть в норме, высокое или низкое (нормальное или высокое SVO ₂ может быть результатом региональной гипоперфузии, приводящей к снижению экстракции кислорода)		
	ИОПСС (1200-2400 дин/см/сек ⁻⁵ /м ²)	Низкий		
Эхокардиография	ФВЛЖ (50-70%)	Может быть высоким из-за низкой постнагрузки ЛЖ	<ul style="list-style-type: none">• Требуются обучение и опыт использования• Возможность плохих акустических окон (ТТЭ)	
	LVOT VTI (17-22 см)	Высокий		



			<ul style="list-style-type: none"> • Сложность выравнивания доплеровского луча поперек LVOT, что приводит к неточности в измерении • Измерение VTI (ЧПЭ) • Полу-инвазивный (ЧПЭ)
Анализ контура пульсовой волны	СИ (2,5-3,5 л/мин/м ²)	Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Не очень хорошо проверено у пациентов в критическом состоянии • Анализ выполняется с использованием собственных алгоритмов • Недействительно, если артериальная волна недостаточно или чрезмерно затухает; недействительно при наличии аритмий • Может потребоваться бедренный артериальный катетер • Измерения СИ и ИОПСС не учитывают региональную вариацию сосудистого тонуса • Анализ SVV и PPV подходит только для пациентов, находящихся на ИВЛ
	ИОПСС (1200-2400 дин/см/сек-5/м2)	Низкий	
	SVV (<10%)	Высокая (>10%), если пациент чувствителен к водной нагрузке, в противном случае нормальный	
	PPV (<10%)		

СИ — сердечный индекс; ЛЖ — левый желудочек; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; LVOT VTI — временной интеграл скорости выносящего тракта левого желудочка; PPV — вариабельность пульсового давления; SVO₂ — сатурация смешанной венозной крови; SVV — вариабельность ударного объема; ИОПСС — индекс системного сосудистого сопротивления; ЧПЭ — чреспищеводная эхокардиография; ТТЭ — трансторакальная эхокардиография.

* Результаты могут зависеть от сопутствующих состояний (например, гиповолемии, дисфункции левого желудочка и т. д.).

Микроциркуляция

По мере того, как вазоплегия переходит в вазоплегический шок, у пациентов могут развиваться признаки микроциркуляторной недостаточности с прохладной, пятнистой периферией и длительным временем наполнения капилляров (>3 с). Повышенный уровень лактата в сыворотке крови - обычное явление и является полезным маркером окислительного стресса тканей. Однако повышенный уровень лактата также может указывать на ускоренный аэробный метаболизм и, следовательно, не является специфическим для гипоксии тканей. [12] Причины высоких концентраций лактата перечислены в **Таблице 4**. В одном многоцентровом рандомизированном исследовании клиническая оценка периферической перфузии была сопоставима с уровнем лактата в сыворотке крови в качестве ориентира для инфузионной реанимации. [13]

Таблица 4. Причины повышения уровня лактата в сыворотке крови

<ul style="list-style-type: none"> • Микрососудистая недостаточность с гипоксией тканей (например, вазоплегический шок) • Низкий сердечный выброс (например, кардиогенный шок) • Ускоренный аэробный метаболизм (например, инфузия адреналина или сальбутамола) • Сниженный клиренс лактата (например, печеночная недостаточность) • Митохондриальная дисфункция (например, метформин)



Другие клинические признаки

Помимо признаков недостаточности кровообращения, обсужденных выше, у пациентов с вазоплегическим шоком могут отмечаться лихорадка, острое почечное повреждение, нарушение обмена веществ (метаболический ацидоз, повышенный уровень лактата), дыхательная недостаточность, измененная чувствительность, а у пациентов с сепсисом — признаки и симптомы, связанные с основной инфекцией (например, пневмонией).

Целевые показатели артериального давления

Оптимальное артериальное давление у пациентов с вазоплегическим шоком неизвестно, но целевой показатель среднего АД 65 мм рт. ст. является разумным. У пациентов с сепсисом более высокий целевой уровень среднего АД (75–85 мм рт. ст.) не показал снижения смертности, даже у пожилых пациентов. [14]

Место мониторинга внутриартериального давления важно, поскольку градиент давления между бедренной и лучевой артериями (среднее АД в бедренной артерии выше среднего АД в лучевой артерии) часто встречается у пациентов с вазоплегическим шоком, особенно после операции на сердце. Разрешение вазоплегического шока связано с выравниванием лучевого и бедренного артериального давления. [15] Опять же, мониторинг сердечного выброса полезен, поскольку достижение целевого показателя среднего АД с помощью вазопрессоров за счет сердечного выброса, вероятно, приведет к худшему клиническому исходу.

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Внутривенная инфузионная терапия является первоочередным лечением вазоплегического шока. Не было показано, что выбор инфузионного раствора влияет на смертность у пациентов с сепсисом. [16] При сепсисе руководства рекомендуют не менее 30 мл/кг растворов для волемической реанимации. [9] Мета-анализ РКИ ранней целенаправленной терапии, включающей титрование до фиксированных конечных точек для центрального венозного давления или насыщения кислородом смешанной венозной крови, не продемонстрировал улучшенных результатов по сравнению с обычным лечением. [17] Неадекватная волемическая реанимация рискует усугубить гипоперфузию тканей, в то время как чрезмерная реанимация увеличивает перераспределение жидкости в тканях и может увеличить смертность. [18]

Важно признать, что у пациентов с вазоплегическим шоком восстановление циркулирующего объема само по себе не исправит гипотонию. Выявление пациентов, которые реагируют на инфузию, не является простым. Вариабельность пульсового давления с использованием устройств анализа контура пульса и измерение изменений интеграла скорости-времени в выходном тракте левого желудочка под контролем эхокардиографии с пассивным подъемом ног и инфузионным болюсом потенциально полезны для пациентов, находящихся на ИВЛ (**Таблица 3**). [19]



ВАЗОПРЕССОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Наряду с внутривенной инфузией растворов, вазопрессоры являются основой поддерживающей терапии при вазоплегическом шоке. Реакция людей на различные вазопрессоры различается, и ни один конкретный препарат не показал явного превосходства. [3] Как отмечалось выше, реакция на катехоламины снижена у пациентов с вазоплегическим шоком, и мультимодальный подход, нацеленный на различные рецепторы, вероятно, будет оптимальной стратегией. На **Рисунке 2** представлен подход к титрованию вазопрессоров.

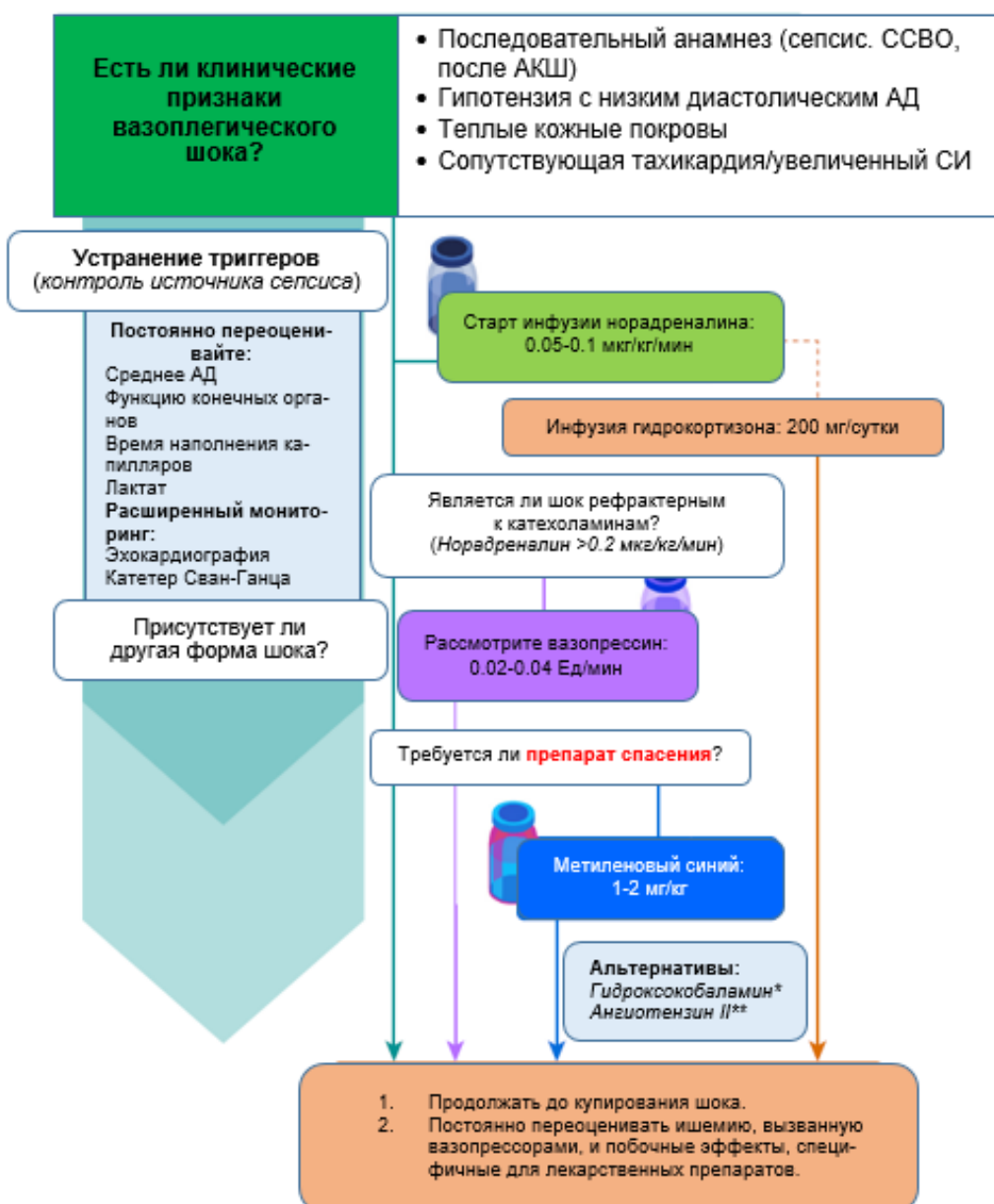


Рисунок 2. Подход к титрованию вазопрессоров при вазоплегическом шоке.

СИ — сердечный индекс; ССВО — синдром системного воспалительного ответа.

*Слабые доказательства пользы. **Пока широко не доступен.



Норадреналин

Норадреналин — прямой агонист α_1 -адренорецепторов с некоторой активностью на β_1 -рецепторах и минимальной активностью на β_2 -рецепторах. Норадреналин помогает восстановить тонус артериол, повышая среднее и диастолическое артериальное давление. Норадреналин также повышает сосудистый тонус в венозных емкостных сосудах и помогает поддерживать преднагрузку.

Руководства рекомендуют использовать норадреналин в качестве препарата первой линии при септическом шоке. [9] Начальная доза - 0,05-0,1 мкг/кг/мин. Максимальная полезная доза не определена. Современные данные показывают, что смертность составляет 40% при высоких дозах норадреналина (>1 мкг/кг/мин). [20] Изменчивость в солевой формуле (т. е. гидрохлорид, битрат, тартрат), которые еще не стандартизированы в глобальном масштабе, может влиять на дозу норадреналина, предоставляемую при заданной скорости инфузии. [21]

В одном исследовании пациентов с септическим шоком серьезные побочные эффекты (включая аритмии, ишемию миокарда, инсульт и дигитальную ишемию) норадреналина наблюдались у 10% пациентов. [22] По сравнению с вазопрессином, норадреналин связан с повышенным риском тахиаритмий, особенно мерцательной аритмии. [23] Острое повреждение почек, связанное с кардиохирургией, было слабо связано с высокими дозами норадреналина. [24]

Существует неопределенность относительно оптимального времени начала введения норадреналина при вазоплегическом шоке. Хотя руководства рекомендуют начинать введение норадреналина после первоначальной внутривенной инфузионной терапии в объеме 30 мл/кг, мы склоняемся к тому, что начинать введение норадреналина следует раньше у пациентов, которые больше не реагируют на преднагрузку. [9] Исследование ARISE FLUIDS (NCT04569942) изучает, влияет ли раннее начало введения норадреналина в группах рестриктивной и либеральной стратегии инфузионной реанимации на смертность в течение 90 дней.

Адреналин

Адреналин является прямым агонистом α - и β - адренорецепторов. По сравнению с норадреналином адреналин обладает повышенной β_1 -активностью, а также активностью в отношении α_2 -адренорецепторов. Активность в отношении β -рецепторов преобладает при более низких дозах (0,01–0,1 мкг/кг/мин) и опосредует вазодилатацию и метаболические эффекты (β_2 -адренорецепторы), а также хронотропию и инотропию (β_1 -адренорецепторы). Активность в отношении α_1 рецепторов (вазоконстрикция системных артериол и венозных емкостных сосудов) преобладает при более высоких дозах ($>0,1$ мкг/кг/мин).

Адреналин дешев, широко доступен и эффективен, как норадреналин, в достижении целевого среднего артериального давления. [25] Главное преимущество



адреналина перед норадреналином заключается в том, что он является более мощным инотропным препаратом, который может быть полезен для пациентов с нарушенной функцией желудочков. Основными недостатками адреналина являются неблагоприятные метаболические эффекты и повышенный потенциал тахиаритмий. Тахиаритмии, опосредованные β_1 -адренорецепторами, наиболее выражены в первые 4-24 часа. [25] Эхокардиография полезна для оценки функции желудочков и, в редких случаях, для исключения обструкции выходного тракта левого желудочка, вызванной адреналином.

Распространены метаболические осложнения, опосредованы β_2 -адренорецепторами. Адреналин противодействует эффектам инсулина через глюконеогенные, гликогенолитические и липолитические эффекты, вызывая гипергликемию и резистентность к инсулину. Ускоренный аэробный метаболизм может вызывать или усугублять гиперлактатемию. Повышенный уровень лактата может затруднить оценку реакции пациента на поддерживающее лечение и наиболее выражен в первые 4–24 часа. [25] Клеточное поглощение калия, опосредованное β_2 -адренорецепторами, может привести к гипокалиемии, которая, в свою очередь, усугубляет тахиаритмию.

Хотя кратковременная инфузия норадреналина и адреналина через периферическую внутривенную канюлю может быть разумной, центральный венозный доступ следует обеспечить как можно скорее, чтобы свести к минимуму риск некроза тканей в случае экстравазации. [26]

Дофамин

Дофамин является смешанным, прямым и непрямым предшественником катехоламинов и имеет дозозависимую активность на дофамин-1 и β_1 и α_1 -адренорецепторах. Дофамин не рекомендуется для лечения вазоплегического шока из-за риска тахиаритмий по сравнению с норадреналином. [27] Дофамин был связан с повышенной смертностью у пациентов с септическим шоком. [27]

Вазопрессин

Вазопрессин — некатехоламинергический нонапептид с активностью на рецепторах вазопрессина V1 (сокращение гладких мышц сосудов) и V2 (антидиуретические эффекты). Вазоконстрикторные эффекты наблюдаются при более высоких концентрациях в плазме (10-200 пг/мл). Вазопрессин приводит к инактивации каналов K-АТФ, усиливает действие катехоламинов и снижает выработку индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). [28]

Вазопрессин обычно используется как норадреналин-сберегающее средство, когда доза норадреналина превышает 0,2 мкг/кг/мин. Обычная доза вазопрессина со-



ставляет 0,02-0,04 ЕД/мин. Данные исследований подтвердили безопасность вазопрессина при септическом шоке при использовании в сочетании с норадреналином в дозах <0,06 ЕД/мин. [29,30]

По сравнению с катехоламинами вазопрессин в меньшей степени увеличивает легочное сосудистое сопротивление и снижает частоту мерцательной аритмии. [23] В одноцентровом исследовании у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на сердце, вазопрессин был связан с более низкой частотой комбинированного неблагоприятного исхода по сравнению с норадреналином, разница в основном обусловлена более низкой частотой мерцательной аритмии и почечной недостаточности. [31] Однако вазопрессин связан с более высоким риском дигитальной ишемии, чем адреналин и норадреналин, и его следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями периферических сосудов. [32] При использовании в диапазоне доз <0,06 Ед/мин частота мезентериальной ишемии сопоставима с норадреналином. [33]

Новые препараты

Метиленовый синий

Метиленовый синий является прямым ингибитором синтетазы оксида азота с селективностью к iNOS. Метиленовый синий также связывается с гемовым фрагментом гуанилатциклазы, тем самым ингибируя активацию протеинкиназ (**см. выше**). [34]

Вазоконстрикция при использовании метиленового синего происходит при наличии вазоплегии и в значительной степени отсутствует у пациентов с нормальным сосудистым тонусом. У восприимчивых лиц метиленовый синий приводит к повышению среднего АД, системного и легочного сосудистого сопротивления. Сердечный выброс, по-видимому, сохраняется. [35] Доза составляет 1-2 мг/кг в виде внутривенного болюса в течение 15-30 мин или инфузии в течение 1 ч.

Имеются лишь ограниченные данные, подтверждающие использование метиленового синего у пациентов с вазоплегическим шоком. В одном исследовании пациентов с септическим шоком метиленовый синий был связан с уменьшением потребности в дозе и более ранним прекращением инфузии обычных вазопрессоров. [34] Исследование MAGIC (ANZCTR ACTRN12621000730808) оценит, способствует ли инфузия метиленового синего у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, более раннему прекращению использования обычных вазопрессоров и снижению смертности.

Метиленовый синий вызывает зеленое окрашивание мочи (**Рисунок 3**), обусловленное смешиванием препарата, выводимого почками, с желтыми соединениями уробилина в моче. Изменение цвета крови может повлиять на показания периферической пульсоксиметрии, что приводит к вводящему в заблуждение снижению



насыщения кислородом в течение 30 с после введения дозы, которое рассеивается в течение нескольких минут. [36]



Рисунок 3. Изменение цвета мочи под действием метиленового синего и гидроксокобаламина. На левой панели показано сине-зеленое окрашивание после метиленового синего. На правой панели показано оранжево-красное окрашивание от гидроксокобаламина. Пациент на правой панели также получал метиленовый синий, что объясняет зеленое окрашивание.

Метиленовый синий используется для лечения метгемоглобинемии. [37] Наоборот, у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и другими гемоглобинопатиями метиленовый синий вызывает окислительный стресс и может вызвать метгемоглобинемию и гемолитическую анемию, поэтому его следует избегать. [4] Метиленовый синий также может способствовать развитию серотонинового синдрома. Дозы >7 мг/кг могут вызвать нарушение перфузии внутренних органов. [37] Метиленовый синий следует использовать с осторожностью у пациентов с повышенным легочным сосудистым сопротивлением, хотя дозы <2 мг/кг, вероятно, безопасны. [37]

Ангиотензин II

Ангиотензин II — это мощный вазоконстриктор, который действует через рецепторы ангиотензина II в периферической сосудистой системе. Как и вазопрессин, ангиотензин II не обладает инотропными свойствами. Ангиотензин II имеет очень короткий период полураспада и вводится путем непрерывной инфузии. Обычный диапазон доз составляет 20–40 нг/кг/мин, который может быть титрован до максимальной дозы около 200 нг/кг/мин. [11,38]

Роль ангиотензина II в лечении вазодилаторного шока была исследована в многоцентровом рандомизированном исследовании ATHOS-3. [38] Исследование



показало, что у пациентов, получавших норадреналин $>0,2$ мкг/кг/, ангиотензин II был более эффективен, чем норадреналин в отдельности, в повышении артериального давления. [38] Через 48 часов баллы по шкале SOFA были ниже у пациентов, получавших ангиотензин II. Не было никакой разницы в основных побочных эффектах между группами, и исследование не было рассчитано на выявление разницы в смертности. Анализ post hoc показал улучшение восстановления функции почек у пациентов с острым почечным повреждением и тех, кто нуждался в заместительной почечной терапии. [39]

Ангиотензин II пока не является широкодоступным, и существуют нерешенные вопросы относительно его влияния на исход для пациента и его безопасности в условиях нарушения функции желудочков.

Гидрококобаламин

Гидрококобаламин — это зарекомендовавшее средство лечения отравления цианидом. Наблюдение гипертонии как побочного эффекта привело к его несанкционированному использованию в качестве вазопрессора. Однако данные, подтверждающие его роль в качестве вазопрессора, ограничены сериями случаев, в основном у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. [40]

Возможные механизмы действия гидрококобаламина включают ингибирование iNOS и усиление выведения сероводорода, эндогенного вазодилатора, который гиперполяризует клеточные мембраны, воздействуя на АТФ-зависимые калиевые каналы. [41] При вазоплегии можно использовать дозу 5 г, вводимую в виде внутривенной инфузии в течение 10-15 мин. В случае эффективности снижение потребности в обычных вазопрессорах наблюдается в течение 15 мин.

После инфузии гидрококобаламина можно увидеть мочу темно-оранжево-красного цвета, которая может сохраняться до 6 недель (**Рисунок 3**). «Тревога утечки крови» в некоторых аппаратах для заместительной почечной терапии может сработать из-за ложного беспокойства о разрыве мембраны диализатора. Гипокалиемия была описана у пациентов с дефицитом витамина B₁₂. Использование гидрококобаламина может привести к ошибкам в анализах крови, включая креатинин, глюкозу, печеночные пробы и тесты на коагуляцию. [41]

Учитывая ограниченные данные, подтверждающие его использование при вазоплегическом шоке, гидрококобаламин следует считать вазопрессором последней надежды.

Вспомогательный методы терапии ***Заместительная почечная терапия***

Метаболическая ацидемия часто встречается у пациентов с вазоплегическим шоком и часто связана с повышенным лактатом. Раннее начало заместительной почечной терапии имеет смысл для контроля ацидемии и лечения острого почечного повреждения.



Кортикостероиды

Кортикостероиды изучались в двух крупных многоцентровых исследованиях у пациентов с септическим шоком. В одном исследовании было обнаружено снижение смертности в течение 90 дней у пациентов, получавших гидрокортизон (200 мг в день 1 внутривенно в течение 7 дней) плюс флудрокортизон (50 мг в день 1 через назогастральный зонд в течение 7 дней) по сравнению с плацебо. [42] Напротив, в другом более крупном исследовании не было обнаружено разницы в 90-дневной смертности у пациентов, получавших гидрокортизон (200 мг внутривенно ежедневно в течение максимум 7 дней). [43] Оба исследования показали более короткое время разрешения шока у пациентов, которым были назначены глюкокортикоиды. В обоих исследованиях частота серьезных побочных эффектов была схожей между группами. В целом, использование гидрокортизона является разумным у пациентов с вазоплегическим шоком.

Витамин С и тиамин

В многоцентровом исследовании высокие дозы витамина С были связаны с увеличением побочных эффектов у пациентов с сепсисом. [44] Следовательно, высокие дозы витамина С не следует использовать у пациентов с вазоплегическим шоком.

Тиамин (витамин В1) является ко-фактором для нескольких метаболических процессов. В ретроспективном анализе двух РКИ добавление тиамина у пациентов с септическим шоком, у которых был подтвержден дефицит тиамина, было связано со снижением уровня составного результата смертности и освобождением от заместительной почечной терапии. [45] Эти результаты требуют дополнительных подтверждающих данных исследований, прежде чем тиамин можно будет рекомендовать при вазоплегическом шоке.

ВЫВОДЫ

Вазоплегический шок распространен и связан с высокой смертностью. При подозрении на вазоплегический шок необходимо искать основную причину, а также оценивать и лечить другие сопутствующие формы шока. Мультимодальный подход, нацеленный на ряд различных рецепторов, вероятно, является оптимальным подходом к вазопрессорной терапии. Необходимы дальнейшие исследования для определения профиля безопасности и эффективности новых агентов. Консенсусное определение вазоплегического шока было бы полезно для сравнения доказательств в разных исследованиях.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу: *VJA Education*, 25(2): 65e73 (2025) doi:10.1016/j.bjae.2024.10.004