



Intensive Care Med
<https://doi.org/10.1007/s00134-024-07374-y>

EDITORIAL

Knowing the ropes of vasopressor dosing: a focus on norepinephrine



Eduardo Kattan¹, Miguel Ibarra-Estrada² and Christian Jung^{3,4*} 

Знание тонкостей дозирования вазопрессоров: акцент на норадреналине

Перевод В.С. Гороховского



Знание тонкостей дозирования вазопрессоров: акцент на норадреналине

Eduardo Kattan, Miguel Ibarra-Estrada, Christian Jung

Современные рекомендации по лечению шока рекомендуют норэпинефрин в качестве вазопрессора первой линии для повышения среднего артериального давления (САД) и, в конечном счете, восстановления тканевой перфузии [1]. Норэпинефрин (или норадреналин) - это эндогенный катехоламин, вырабатываемый как в постганглионарных симпатических нервах, так и в надпочечниках. В 1950-х годах он стал частью терапевтического арсенала для лечения шока и с тех пор набирает популярность. Несмотря на его повсеместное применение в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и операционных по всему миру [2], клиническая практика, связанная с его применением, по-прежнему неоднородна. Мы представляем вашему вниманию краткую практическую статью об основах применения вазопрессоров у пациентов в критическом состоянии, используя норэпинефрин в качестве наглядного примера.

Фармакологические свойства

Норадреналин метаболизируется ферментами моноаминоксидазой и катехол-О-метилтрансферазой или путем обратного захвата нервными окончаниями [3]. Фармакокинетику норадреналина можно смоделировать с помощью однокамерной линейной модели и элиминацией первого порядка [4]. Он воздействует как на альфа-, так и на бета-адренорецепторы, запуская внутриклеточные сигнальные процессы, опосредуемые G-белками, вызывая множество сердечно-сосудистых эффектов, как показано на рисунке 1 [3]. Следует отметить, что норадреналин не только повышает САД за счет повышения артериального сосудистого сопротивления, но одновременно увеличивает сердечный выброс за счет оптимизации предварительной нагрузки на сердце и прямого инотропизма.

В отличие от фармакокинетики, фармакодинамический эффект норадреналина сильно варьирует и зависит главным образом от тяжести заболевания [4]. При шоковых состояниях множество факторов могут ослабить его прессорный



эффект, среди прочего включая ацидоз, гипоксию, гипокальциемию, относительный дефицит стероидов и подавление регуляции рецепторов [5]. Хотя максимальной дозы норадреналина не существует, дальнейшее увеличение выше верхних предельных диапазонов доз (например, > 1 мкг/кг/мин [6]) может быть менее эффективным на фармакодинамической кривой доза-реакция, поскольку рецепторы уже насыщены [3]. Это дает теоретическое обоснование для мультимодальных стратегий, поскольку воздействие на параллельные метаболические пути, контролирующие сосудистый тонус, такие как рецепторы вазопрессина, рецепторы ангиотензина или модуляция оксида азота, может обеспечить синергические вазоконстрикторные эффекты и снизить чрезмерное (и потенциально вредное) воздействие катехоламинов [7]. Однако ценность этих стратегий должна быть дополнительно подтверждена в клинических испытаниях. Несмотря на преобладающий сердечно-сосудистый профиль, существуют и не сердечно-сосудистые свойства, такие как снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, потенциально способствующих иммунопараличу, вызванному сепсисом [8]. Среди побочных эффектов, как указано в публикациях, в зависимости от дозы повышается риск аритмий, ишемии сердца, органов брюшной полости и пальцев [7], а также некроза кожи после непреднамеренной экстравазации препарата

Современные методы дозирования

Из-за короткого периода полувыведения ($< 2,5$ мин) норадреналин необходимо вводить в виде непрерывной инфузии. Производители рекомендуют разбавлять норэпинефрин в растворах, содержащих декстрозу, из-за потенциальной инактивации в результате окисления в изотоническом растворе натрия хлорида. Обычная концентрация препаратов для взрослых колеблется от 16 мкг/мл до 128 мкг/мл. Недавние данные свидетельствуют об относительной безопасности кратковременного (< 48 ч) введения норадреналина в низких дозах (< 15 мкг/мин), разведенного в дозе 64 мкг/мл, через периферический внутривенный доступ [9]. Несмотря на это, введение через центральный венозный доступ по-прежнему является ведущей и целесообразной в современных условиях практикой в отделении интенсивной



терапии. Во всем мире существует значительное разнообразие лекарственных форм, поскольку норадреналин можно найти в виде солей тартрата, битартрата или гидрохлорида с различной молекулярной массой и активностью, эквивалентной основанию норадреналина, поскольку тартрат является самым слабым лекарственным средством [10]. Аналогичным образом, существует неоднородная практика в отношении того, как титровать дозу препарата для инфузии, используя либо абсолютные (т.е. мкг/мин), либо взвешенные значения (т.е. мкг/кг/ мин). Поскольку его доза подбирается с учетом фармакодинамического эффекта - артериального давления, — она подбирается в соответствии с клиническими целями, независимо от рецептуры или схемы дозирования. Однако эта неоднородность может повлиять на интерпретацию клинических данных и возможность обмена ими, разработку и проведение исследований, а также на соблюдение рекомендаций экспертов. Таким образом, следует стремиться к унификации и консенсусу [10, 11].

Современные рекомендации рекомендуют титровать уровень вазопрессоров для достижения первоначального целевого значения САД на уровне 65 мм рт.ст. [1]. Однако в повседневной практике клиницисты часто стремятся к более высоким показателям САД, особенно в контексте предшествующей артериальной гипертензии [2], несмотря на недавние данные, полученные в ходе рандомизированных исследований, свидетельствующих о том, что повышение уровня САД не влияет на смертность [1]. Поскольку целью гемодинамической реанимации является восстановление тканевой перфузии, в нескольких физиологических исследованиях оценивалось влияние повышения уровня САД на параметры микроциркуляции с существенной неоднородностью реакции [12]. Таким образом, индивидуализация целевого САД может быть желательной, а тестирование различных уровней в динамике (например, с помощью вазопрессорного теста) при оценке динамики тканевой перфузии [5] может дополнительно помочь в персонализации терапии. С другой стороны, в недавнем рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании титрование вазопрессоров и жидкостей на основе сублингвальной микроциркуляции не оказало влияния ни на микроциркуляторный кровоток, ни на смертность [13]. Необходимы дальнейшие исследования , особенно с учетом неоднородного воздействия

норадреналина на регионарное кровообращение (например, почечное или спинномозговое) и на органоспецифические мишени перфузионного давления.

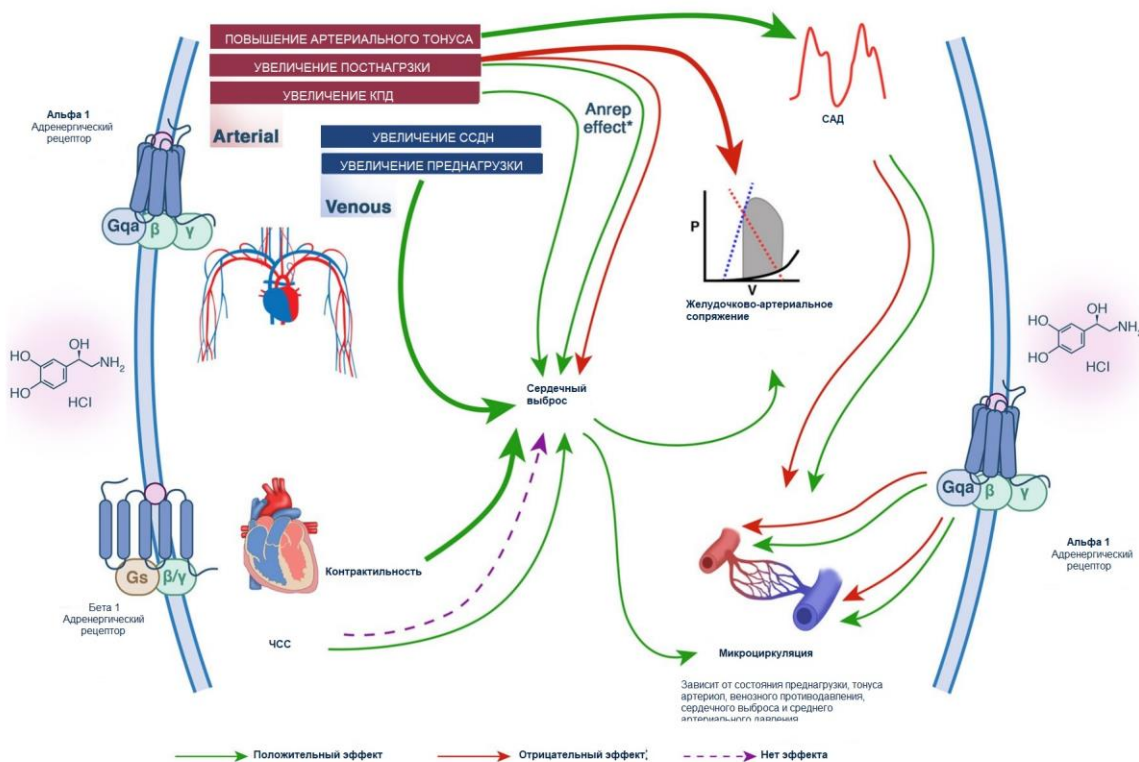


Рисунок 1. Сердечно-сосудистые эффекты норадреналина. *Эффект АНРЕП: ауторегуляторный механизм, состоящий из увеличения сократимости миокарда и ударного объема из-за постоянного растяжения миокарда, вызванного постнагрузкой. КПД коронарное перфузионное давление, ССДН среднее системное давление наполнения, Р давление, V объем, САД среднее артериальное давление

Пиковая или накопленная доза норадреналина (катехоламиновая нагрузка) использовалась в качестве показателя тяжести клинической ситуации у постели больного. Это является частью системы клинической оценки (т.е. последовательной оценки органной недостаточности) и связано с дисфункцией органов и смертностью [6, 7]. Фактически, было предложено установить пороговые дозы норадреналина, чтобы инициировать начало других видов терапии, таких как вазопрессин или стероиды [1, 5, 7]. Тем не менее, клиницистам следует рассмотреть возможность интеграции этого показателя с другими переменными (такими как перфузия тканей и дисфункция органов), а не полагаться на какой-либо один параметр при принятии сложных решений, поскольку множество факторов, таких как выбор и дозировка седативных средств, механическая вентиляция или нарушения гомеостаза, могут негативно повлиять на потребность в вазопрессорах [5].



Take-home message

Все еще существует много областей неопределенности и возможностей для улучшения в отношении использования норадреналина. Во-первых, необходим консенсус клинических определений, таких как рефрактерный шок или вазопрессоры в высоких дозах [14]. С появлением новых вазоактивных препаратов попытки предложить эквивалентность между лекарствами (катехоламинэргическими и некатехоламинэргическими) могут облегчить сравнение между препаратами и клиническими условиями [11]. Будущие исследования должны рассмотреть оптимальное время начала приема норадреналина, стратегии дозирования в особых группах населения, таких как пациенты с ожирением, и отлучение от вазопрессоров или деэскалацию. Наконец, интеграция систем инфузии вазопрессоров с замкнутым контуром может улучшить клиническую практику в ближайшем будущем [15].

В итоге норадреналин является опорой фармакологического арсенала отделения интенсивной терапии. За эти годы мы расширили наше понимание свойств, клинического применения и профиля побочных эффектов этого препарата. Устранение конкретных неопределенностей в будущих исследованиях может привести к более безопасному и лучшему лечению пациентов.

Список литературы

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47(11):1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
2. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D et al (2019) Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care* 9(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0498-7>
3. Westfall TC, Macarthur H, Westfall DP (2023) Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (eds) Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Education, New York, NY
4. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, Duranteau J (2005) Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth* 95:782–788. <https://doi.org/10.1093/bja/aei259>
5. Bakker J, Kattan E, Annane D et al (2022) Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med* 48:148–163. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06595-9>
6. Auchet T, Regnier MA, Girerd N, Levy B (2017) Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care* 7(1):43. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0261-x>



7. Wieruszewski PM, Khanna AK (2022) Vasopressor choice and timing in vasodilatory shock. *Crit Care* 26(1):76. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13054- 022- 03911-7](https://doi.org/10.1186/s13054-022-03911-7)
8. Stolk RF, Van Der Poll T, Angus DC et al (2016) Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 194:550–558. [https:// doi. org/ 10. 1164/ rccm. 201604- 0862CP](https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0862CP)
9. Yerke JR, Mireles-Cabodevila E, Chen AY et al (2023) Peripheral administration of norepinephrine: a prospective observational study. *Chest*. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. chest. 2023. 08. 019](https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.08.019)
10. Wieruszewski PM, Leone M, Kaas-Hansen BS et al (2024) Position paper on the reporting of norepinephrine formulations in critical care from the society of critical care medicine and European society of intensive care medicine joint task force. *Crit Care Med*. [https:// doi. org/ 10. 1097/ CCM. 000000 000000 006176](https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000006176)
11. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G et al (2023) An updated “norepinephrine equivalent” score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care* 27(1):29. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13054- 023- 04322-y](https://doi.org/10.1186/s13054-023-04322-y)
12. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA et al (2009) Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 13:R92. [https:// doi. org/ 10. 1186/ cc7922](https://doi.org/10.1186/cc7922)
13. Bruno RR, Wollborn J, Fengler K et al (2023) Direct assessment of microcirculation in shock: a randomized-controlled multicenter study. *Intensive Care Med* 49:645–655. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 023- 07098-5](https://doi.org/10.1007/s00134-023-07098-5)
14. Antonucci E, Polo T, Giovini M et al (2023) Refractory septic shock and alternative wordings: a systematic review of literature. *J Crit Care* 75:154258. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jcrc. 2023. 154258](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154258)
15. Joosten A, Alexander B, Duranteau J et al (2019) Feasibility of closed-loop titration of norepinephrine infusion in patients undergoing moderate- and high-risk surgery. *Br J Anaesth* 123:430–438. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. bja. 2019. 04. 064](https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.04.064)