



Which Vasopressors and Inotropes to Use in the Intensive Care Unit

Какие вазопрессоры и инотропные препараты следует использовать в отделении интенсивной терапии
Перевод В. О. Седакова и Я. А. Седаковой



Какие вазопрессоры и инотропные препараты следует использовать в отделении интенсивной терапии

Управление и практика в отделении интенсивной терапии, том 23 - выпуск 2, 2023 г.

Авторы: Dr Alessandro Belletti, MD; Prof Giovanni Landoni; Dr Alberto Zangrillo, MD

Ключевые слова: сердечная недостаточность, шок, интенсивная терапия, вазопрессоры, смертность, вазоактивные препараты, сердечный выброс, регулирование гемодинамики, инотропы, катехоламины

Вазопрессоры и инотропы часто используются в отделениях интенсивной терапии. В этой статье, уделяется особое внимание недавним исследованиям, обобщены основные положения по ведению пациентов, которые нуждаются в инотропах и вазопрессорах.

Введение

Сердечный выброс (CO) является ключевым фактором, определяющим доставку кислорода. Синдром низкого сердечного выброса (LCOS) приводит к дисфункции органов, длительному пребыванию в стационаре и снижает выживаемость в периоперационных условиях и при критических заболеваниях (Algarni et al. 2011; Maganti et al. 2010; Maganti et al. 2005; Lomivorotov et al. 2017; Zangrillo et al. 2020). В конечном итоге, неспособность системы кровообращения обеспечить потребность в кислороде считается основной патофизиологической причиной, лежащей в основе развития полиорганной недостаточности и смерти (Schoemaker et al. 1988; Vincent et al. 2012). Когда функция сердца не способна обеспечить достаточное количество CO для поддержки метаболических потребностей тканей, могут быть введены инотропы с целью улучшения сократимости сердца и, следовательно, восстановления и поддержания адекватной доставки кислорода (Fellahi et al. 2013; Francis et al. 2014).

Аналогичным образом, поддержание адекватного среднего артериального давления (МАР) широко признано основополагающим фактором для обеспечения перфузии внутренних органов, и большинство



профессиональных руководств рекомендуют начинать введение вазопрессоров, когда одна лишь инфузионная терапия неспособна восстановить MAP (Evans et al. 2021; Van Diepen et al. 2017; Chioncel et al. 2020; Møller et al. 2018; Møller et al. 2016).

Как следствие, каждый врач, оказывающий помощь пациентам с сердечно-сосудистой дисфункцией, знаком с инотропами и вазопрессорами. Вазоактивные препараты обычно используются при кардиогенном шоке, септическом шоке, острой сердечной недостаточности, а также у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим операциям или операциям высокого риска при внесердечных вмешательствах. В целом, каждому тяжелобольному пациенту может потребоваться та или иная степень гемодинамической поддержки.

Инотропы и вазопрессоры назначаются пациентам с сердечно-сосудистой недостаточностью уже несколько десятилетий, и, как и многие другие вмешательства (например, переливание препаратов крови, внутриаортальная баллонная контрпульсация), вошли в рутинную клиническую практику задолго до развития концепции доказательной медицины. Соответственно, их безопасность и эффективность никогда не подвергались официальной проверке. Мы обобщим последние данные относительно использования инотропов и вазопрессоров у пациентов в критическом состоянии.

Гемодинамические и побочные эффекты вазоактивных агентов

Каждый доступный инотропный агент в той или иной степени повышает сократительную способность сердца. Некоторые средства, такие как эпинефрин и добутамин, также обладают хронотропным эффектом, при этом увеличение частоты сердечных сокращений еще больше способствует повышению CO. Влияние на сосудистый тонус варьируется, некоторые агенты также обладают вазоконстрикторным эффектом (иноконстрикторы или инопрессоры), а другие оказывают вазодилататорный эффект (инодилататоры). В результате суммарное влияние различных молекул на артериальное давление зависит от относительного и абсолютного объема крови пациента, и может быть трудно предсказуемым.

Чистые вазоконстрикторы (таблица 1) (Francis et al. 2014; Gillies et al. 2005; Overgaard and Dzavik 2008; Bangash et al. 2012; Jentzer et al. 2015; Annane et al.



2018; Maack et al. 2019; Belletti et al. 2022), такие как фенилэфрин или вазопрессин, обычно повышают МАР и часто снижают СО, даже если их влияние на СО зависит от функции сердца, последующего влияния на частоту сердечных сокращений и стрессового и нестрессового объема (Funk et al. 2013a; Funk et al. 2013b; Hamzaoui et al. 2018; Thiele et al. 2011a; Thiele et al. 2011b).

Таблица 1. Гемодинамические эффекты часто используемых инотропов/вазопрессоров. Модифицировано из Jentzer et al. 2015 и Belletti et al. 2022.

Лекарственное средство	Фармакология	Основные теоретические гемодинамические эффекты				
		CO/CI	SVR	PCWP	МАР	HR
Иноконстрикторы						
Дофамин (>4мкг/кг/мин)	Катехоламины (β 1-агонист \approx α -агонист > β 2агонист)	↑	↑	↑	↑	↑↑
Норадреналин	Катехоламины (α -агонисты > β 1-агонист >> β 2агонист)	↑↓	↑↑	↑	↑↑	↑↔
Адреналин	Катехоламины (β 1-агонист \geq α -агонист \geq β 2агонист)	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑
Инодилататоры						
Добутамин	Катехоламины (β 1-агонист > β 2агонист >> α -агонист)	↑↑	↔↓	↔↓	↑↔↓	↑
Мидринон/ Эноксимон	ингибитор ФДЭ-3	↑↑	↓↓	↓↓	↔↓	↑↔
Левосимендан	Сенсибилизатор кальция + ингибитор PDE-3	↑↑	↓↓	↓↓	↔↓	↑↔
Вазоконстрикторы						
Вазопрессин	V1+ V2агонист рецепторов вазопрессина	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓



Терлипрессин	Длительно действующий V1-агонист рецепторов вазопрессина	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓
Ангиотензин II	Агонист рецепторов ангиотензина	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓

CI: сердечный индекс; *CO*: сердечный выброс; *HR*: частота сердечных сокращений;

MAP: среднее артериальное давление; *PCWP*: давление заклинивания легочных

капилляров; *PDE-3*: фосфодиэстераза-3; *SVR*: системное сосудистое сопротивление.

Несмотря на доказанные положительные гемодинамические эффекты, инотропы и вазопрессоры не лишены побочных эффектов. Наиболее часто описываются тахикардия, желудочковые и наджелудочковые аритмии и [за возможным исключением левосимендана (Papp et al. 2012; Nieminen et al. 2013)] увеличение потребления кислорода миокардом (Fellahi et al. 2013; Arrigo and Mebazaa 2015; Schmittinger et al. 2012). Кроме того, инодилататоры могут также вызывать тяжелую гипотензию (Nieminen et al. 2013; Arrigo et al. 2015), тогда как иноконстрикторы и чистые вазоконстрикторы могут вызывать ишемию конечностей и брыжейки (Anantasing et al. 2014).

Катехоламины, как наиболее часто используемые вазоактивные агенты, также оказывают широкий спектр эффектов на дыхательную, эндокринную, иммунную, желудочно-кишечную и коагуляционную системы, которые могут быть губительными, при чрезмерной адренергической стимуляции (Andreis and Singer 2016; Dünser and Hasibeder 2009; Belletti et al. 2020; Freestone et al. 2012). Описано увеличение апоптоза кардиомиоцитов, что может быть особенно важно для пациентов с ограниченным сердечно-сосудистым резервом (Rona 1985; Singh et al. 2001; Felker et al. 2003). Кардиальные побочные эффекты отмечаются почти у половины пациентов, получающих терапию катехоламинами (Schmittinger et al. 2012).

В период с конца 80-х до начала 90-х годов несколько крупных РКИ продемонстрировали снижение выживаемости у пациентов с хронической стабильной сердечной недостаточностью, получавших ежедневно инотропы, независимо от исследуемого препарата (Packer et al. 1991; Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group 1990; Cohn et al. 1998). С тех пор считается, что побочные эффекты инотропов перевешивают положительный



гемодинамический эффект этих препаратов у пациентов в стабильном клиническом состоянии.

В последнее время некоторые авторы высказывают опасения по поводу безопасности инотропов в острых клинических ситуациях. В нескольких обсервационных исследованиях сообщалось о связи между применением инотропов и плохой выживаемостью при острой сердечной недостаточности (Abraham et al. 2005; Mebazaa et al. 2011; Mortara et al. 2014; O'Connor et al. 1999; Costanza et al. 2007; Rossinen et al. 2008; Kalogeropoulos et al. 2014), кардиохирургии (Fellahi et al. 2009; Shahin et al. 2011; Nielsen et al. 2014) и септическом шоке (Wilkman et al. 2013), хотя другие исследования не обнаружили подобной связи (Williams et al. 2011). Кроме того, некоторые мета-анализы также выявили тенденцию к повышению смертности при применении катехоламинов у пациентов с сердечной недостаточностью (Thackray et al. 2002; Tacon et al. 2012).

Несмотря на данные обсервационных исследований, в настоящее время не существует рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих, что введение инотропов повышает смертность при других состояниях, кроме хронической стабильной сердечной недостаточности (Belletti et al. 2015). Однако следует признать, что нет исследований, рандомизирующих гемодинамически нестабильных пациентов на инотропы/вазопрессоры в сравнении с отсутствием вазоактивных средств.

Некоторые косвенные доказательства могут быть получены из исследований, изучающих сроки и интенсивность вазоактивной терапии, например, либеральные (длительное использование и более высокие дозы) против ограничительных (более короткие сроки и более низкие дозы) гемодинамических целей (высокое против низкого МАР, высокий против низкого СО). Действительно, РКИ, в которых сравнивались более высокие и более низкие целевые значения МАР (и, следовательно, более высокая и более низкая экспозиция экзогенных вазопрессоров) для пациентов с септическим шоком, не показали разницы в смертности, хотя наблюдалась тенденции к более низкой смертности, но более высокому уровню ОПН, как правило, в группах с низким МАР (Asfar et al. 2014; Lamontagne et al. 2020). Аналогичным образом, недавнее крупное РКИ, в котором сравнивали ограничительную (приоритет малых объемов внутривенной жидкости и вазопрессоров) и



либеральную (приоритет больших объемов внутривенной жидкости перед применением вазопрессоров) стратегию введения жидкости, не выявило различий в смертности или серьезных нежелательных явлениях между двумя группами (NHLBI Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network 2023). Было проведено несколько небольших РКИ, оценивающих различные сроки введения норэпинефрина (раннее или отсроченное) у пациентов с септическим шоком, в котором отмечена большая польза раннего введения норэпинефрина (Permpikul et al. 2019; Elbouhy et al. 2019). Исследования, сравнивающие супрафизиологические целевые показатели СО или доставки кислорода со стандартным лечением у пациентов в критическом состоянии, не выявили дополнительной пользы (Gattinoni et al. 1995) или даже вреда (Hayes et al. 1994), связанного с более интенсивным лечением.

В совокупности эти исследования показали, что у пациентов в критическом состоянии более высокие целевые показатели (и, следовательно, более широкое использование вмешательств, включая инфузию, вазопрессоры и инотропы) обычно не нужны и иногда могут быть нанесены вред (Asfar et al. 2014; Lamontagne et al. 2020; Gattinoni et al. 1995; Hayes et al. 1994; Hernández et al. 2019).

Большое количество РКИ изучали эффект периперационной целенаправленной гемодинамической терапии при различных видах хирургических вмешательств (Jessen et al. 2022; Brienza et al. 2019; Giglio et al. 2021). Существует единое мнение, что целенаправленная гемодинамическая терапия (комплекс вазопрессоров/инотропов, инфузии и препаратов крови для достижения целевых показателей перфузии тканей или гемодинамики) в первые часы после хирургических вмешательств снижает количество осложнений у пациентов с высоким риском, в то время как улучшение выживаемости остается спорным (Giglio et al. 2021; Hamilton et al. 2011; Sessoni et al. 2013; Pearse et al. 2014; Osawa et al. 2016). Следует отметить, что целенаправленная гемодинамическая терапия также может снижать сердечные осложнения, которые теоретически могут увеличиваться при введении катехоламинов (Arulkumaran et al. 2014). Тем не менее, по мнению некоторых авторов (Nielsen and Algotsson 2015), вопрос о том, обеспечивают ли инотропы в дополнение к инфузии большую пользу, остается открытым.



Конкретные препараты

В этом разделе мы рассмотрим последние данные по конкретным инотропам/вазопрессорам, уделяя особое внимание самым последним или крупнейшим РКИ и мета-анализам. Подробный обзор фармакологии инотропов и вазопрессоров представлен в других источниках (Fellahi et al. 2013; Francis et al. 2014; Overgaard and Dzavik 2008; Bangash et al. 2012; Jentzer et al. 2015; Annane et al. 2018; Maack et al. 2019; Belletti et al. 2022) и обобщен в Таблице 2.

Таблица 2. Резюме текущих результатов многоцентровых РКИ по влиянию инотропов/вазопрессоров на выживаемость у пациентов с острыми состояниями. Изменено Belletti et al. 2022.

Лекарство	Параметр	Влияние на выживаемость	Дополнительные выводы
Норадреналин	Шок любой этиологии	Никакого улучшения (De Backer et al. 2010; Myburgh et al. 2008)	Более низкая частота аритмий по сравнению с дофамином (De Backer et al. 2010) Более низкие уровни лактата по сравнению с адреналином (Myburgh et al. 2008)
	Сепсис/вазо дилататорный шок	Никаких улучшений по сравнению с вазопрессином/терлипрессином/адреналином (Annane et al. 2007; Russell et al. 2008; Gordon et al. 2016; Liu et al. 2018) Возможное общее более высокое выживание по сравнению с дофамином, как предполагают метаанализы (Vasu et al. 2012; De Backer et al. 2012)	Более низкая частота аритмий по сравнению с дофамином, как показывают метаанализы (Vasu et al. 2012; De Backer et al. 2012)
	Кардиогенный шок	Возможная более высокая выживаемость по сравнению с дофамином (De Backer et al. 2010)	Более низкие уровни лактата по сравнению с адреналином (Levy et al. 2018) Более низкий CI (при аналогичном ударном объеме,



		Отсутствие улучшений и тенденция к увеличению выживаемости по сравнению с адреналином (исследование не имело возможности обнаружить разницу в смертности) (Levy et al. 2018)	но более низкой частоте сердечных сокращений) по сравнению с адреналином (Levy et al. 2018)
Адреналин	Шок любой этиологии	Никакого улучшения (Myburgh et al. 2008)	Более высокий уровень лактата по сравнению с норадреналином (\pm добутамин)
	Септический шок	Никакого улучшения (Annane et al. 2007.)	Более высокий уровень лактата по сравнению с норадреналином (\pm добутамин)
	Кардиогенный шок	Улучшений нет. Тенденция к увеличению смертности (исследование не имело возможности обнаружить разницу в смертности) (Levy et al. 2018)	Возможная тенденция к более высокой частоте рефрактерного шока (Levy et al. 2018) Более высокие уровни лактата по сравнению с норадреналином (Levy et al. 2018) Более высокий CI (с аналогичным ударным объемом, но более высокой частотой сердечных сокращений) по сравнению с норадреналином (Levy et al. 2018)
Дофамин	Шок любой этиологии	Никакого общего улучшения (De Backer et al. 2010)	Более высокая частота аритмий по сравнению с норадреналином (De Backer et al. 2010)
	Септический шок	Возможное общее более низкое выживание по сравнению с норадреналином, как предполагают метаанализы (Vasu et al. 2012; De Backer et al. 2012)	Более высокая частота аритмий по сравнению с норадреналином, как предполагают метаанализы (Vasu et al. 2012; De Backer et al. 2012)
	Кардиогенный шок	Возможная более низкая выживаемость по сравнению с	



		норадреналином (De Backer et al. 2010)	
Вазопрессин	Сепсис	Никаких улучшений (Russell et al. 2008; Gordon et al. 2016)	Возможное снижение потребности в RRT (Gordon et al. 2016.) Возможное снижение потребности в норадреналине (Russell et al. 2008; Gordon et al. 2016)
Терлипрессин	Сепсис	Никаких улучшений (Liu et al. 2018.)	Увеличение серьезных нежелательных явлений (Liu et al. 2018.)
Левосимендан	Острая декомпенсированная сердечная недостаточность	Никакого улучшения (Mebazaa et al. 2007; Packer et al. 2013)	Снижение уровня BNP и улучшение симптомов (Mebazaa et al. 2007; Packer et al. 2013)
	Кардиохирургия	Никакого улучшения (Landoni et al. 2017; Mehta et al. 2017; Cholley et al. 2017)	Снижение потребности в катехоламинах и частоты периоперационного LCOS (Pollesello et al. 2016; Mehta et al. 2016) Возможное улучшение выживаемости у пациентов с очень низкой фракцией выброса левого желудочка LVEF ($\leq 25\%$), перенесших аортокоронарное шунтирование (van Diepen et al. 2020)
	Сепсис	Никаких улучшений (Gordon et al. 2016)	Улучшение сердечно-сосудистых показателей по шкале SOFA (Gordon et al. 2016.) Повышенный риск аритмии и гипотонии (Gordon et al. 2016.)
Милринон	Острая декомпенсированная сердечная недостаточность	Улучшений не наблюдалось (Cuffe et al. 2002). Возможное увеличение смертности у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью (Felker et al. 2003).	Повышенный риск аритмии и гипотонии (Cuffe et al. 2002)
	Кардиохирургия	Улучшений не наблюдалось (исследование не	Более низкий CI (при аналогичном ударном объеме, но более низкой частоте



		имело достаточной мощности для выявления разницы в смертности) (Feneck et al. 2001)	сердечных сокращений), более низкое PCWP, более низкое MAP и более низкая частота возникновения AF по сравнению с добутамином (Feneck et al. 2001)
	Кардиогенный шок	Улучшений нет (Mathew et al. 2021)	
Ангиотензин II	Вазодилататорный шок	Общее улучшение отсутствует (исследование не имело возможности выявить разницу в смертности) (Khanna et al. 2017) Возможное улучшение выживаемости у пациентов, получающих RRT (Tumlin et al. 2018)	Улучшение среднего артериального давления и снижение потребности в норадреналине (Khanna et al. 2017) Возможное увеличение тромботических побочных эффектов (Bauer et al. 2018.)

AF: фибрилляция предсердий; **BNP:** натрийуретический пептид b-типа; **CABG:** аортокоронарное шунтирование; **CI:** сердечный индекс; **LCOS:** синдром низкого сердечного выброса; **LVEF:** фракция выброса левого желудочка; **MAP:** среднее артериальное давление; **PCWP:** давление заклинивания легочных капилляров; **RRT:** заместительная почечная терапия; **SOFA:** последовательная оценка органной недостаточности.

Катехоламины

Вазоактивные препараты первой линии обычно представлены катехоламинами, которые вводятся пациентам с нестабильной гемодинамикой, при этом рекомендации и консенсус экспертов предполагают их использование в различных условиях (Evans et al. 2021; Van Diepen et al. 2017; Chioncel et al. 2020; McDonagh et al. 2021; Mebazaa et al. 2010; Mebazaa et al. 2016; Mebazaa et al. 2018; Scheeren et al. 2021), при этом наиболее часто используются эпинефрин, добутамин, допамин и норэпинефрин (Jentzer et al. 2015).

Норадреналин является вазопрессором первой линии, рекомендуемым для повышения среднего артериального давления во всех клинических ситуациях в соответствии с большинством имеющихся руководств (Evans et al. 2021; Chioncel et al. 2020; McDonagh et al. 2021). Интересное исследование,



проведенное в США, оценило исходы лечения пациентов в период дефицита норэпинефрина и задокументировало, что дефицит норэпинефрина привел к снижению выживаемости, несмотря на использование альтернативных препаратов, таких как вазопрессин, допамин и фенилэфрин (Vail et al. 2017). Норэпинефрин изучался в нескольких многоцентровых РКИ в сравнении с допамином, вазопрессином и эпинефрином (De Backer et al. 2010; Annane et al. 2007; Myburgh et al. 2008; Levy et al. 2018; Russell et al. 2008; Gordon et al. 2016). В совокупности эти исследования не показали явного улучшения выживаемости при использовании норэпинефрина по сравнению с другими препаратами. В исследовании Sepsis Occurrence in Acutely III Patients II (SOAP-II) 1679 пациентов, которым требовались вазопрессоры, были рандомизированы, на получающих норэпинефрин или допамин (De Backer et al. 2010). В общей популяции исследование не выявило разницы в 28-дневной или 1-летней выживаемости. Применение норэпинефрина ассоциировалось с более низкой частотой аритмий в общей популяции и более высокой выживаемостью в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком. Снижение смертности, связанное с использованием норэпинефрина по сравнению с допамином, было подтверждено в мета-анализах РКИ, в основном включающих исследование при септическом шоке (Vasu et al. 2012; De Backer et al. 2012).

Следует отметить, что в целом мало кто знает, что норэпинефрин продается в виде различных соединений (например, тартрат, гидрохлорид) с различной эквивалентной эффективностью по сравнению с реферальным продуктом (норэпинефрин base) (Leone et al. 2022; Mongardon et al. 2023; Bitton et al. 2022), в то время как реферальный продукт вообще не продается. Ученые и эксперты должны знать об этом и открыто указывать, ссылаются ли они на норэпинефрин base или другие препараты при представлении результатов испытаний или рекомендаций.

Эпинефрин обычно используется у пациентов в критическом состоянии в качестве препарата второй линии или альтернативного вазопрессора, особенно в условиях ограниченных ресурсов (Evans et al. 2021). В клинической практике эпинефрин обычно считается скорее инотропом, чем вазоконстриктором, в то



время как для норадреналина справедливо обратное. Соответственно, некоторые врачи предпочитают использовать адреналин у пациентов с дисфункцией миокарда и опасаются норадреналина, который может увеличить постнагрузку и снизить СО. Однако недавние исследования отметили, что адреналин используется у пациентов с кардиогенным шоком с высокой смертностью (Léopold et al. 2018; Tarvasmäki et al. 2016). Хотя, при объединении РКИ не было отмечено никаких доказательств повышенной смертности у пациентов, рандомизированных для получения эпинефрина (Belletti et al. 2020). Однако в исследовании также подчеркивается очень ограниченное число РКИ, проведенных в условиях кардиогенного шока, и общее ограниченное число РКИ, в которых эпинефрин изучался в качестве вазопрессора вне контекста сердечно-легочной реанимации (Belletti et al. 2020; Belletti et al. 2018).

В недавнем РКИ Levy et al. (2018) сравнивали эпинефрин с норэпинефрином у пациентов (n=57) с кардиогенным шоком вследствие острого инфаркта миокарда. Испытание было прервано досрочно по соображениям безопасности из-за более высокой частоты рефрактерного шока и тенденции к увеличению смертности в группе эпинефрина. Гемодинамические данные, собранные в ходе испытания, показали, что эпинефрин увеличивал СО больше, чем норэпинефрин. Однако это происходило за счет увеличения частоты сердечных сокращений, в то время как измеренный ударный объем оставался одинаковым в обеих группах. Это может иметь значение в контексте ишемии миокарда, поскольку частота сердечных сокращений является основным фактором, определяющим потребление кислорода миокардом. Следует отметить, что в данном исследовании использовались очень высокие дозы катехоламинов (0,6-0,7 мкг/кг/мин). Чувствительные гемодинамические эффекты могут стать более значимыми при более низких дозах (например, 0,1-0,2 мкг/кг/мин). Исследование имеет некоторые ограничения, такие как более высокий исходный уровень лактата в группе эпинефрина и включение лактата в качестве компонента безопасности исхода рефрактерного шока (несмотря на хорошо известный эффект эпинефрина на лактат). Тем не менее эти результаты опровергают мнение о том, что норэпинефрин вреден для пациентов с дисфункцией миокарда, и создают предпосылки для его



использования и дальнейших исследований в данной клинической ситуации (van Diepen 2018).

Вазопрессин и терлипрессин

Вазопрессин является чистым вазоконстриктором и в последние годы все чаще используется в качестве альтернативы или дополнения к норэпинефрину.

Исследование вазопрессина и септического шока (VASST), опубликованное в 2008 году, было первым крупным РКИ, сравнивающим вазопрессин и норэпинефрин при септическом шоке (Russell et al. 2008). В этом исследовании 778 пациентов с септическим шоком, которым требовалось введение норадrenalина в дозе 5 мкг/мин, были рандомизированы для получения вазопрессина или норэпинефрина в дополнение к другим вазопрессорам.

Исследование показало, что вазопрессин повышает MAP и снижает потребность в сопутствующих вазопрессорах, но не улучшает выживаемость.

Однако анализ подгрупп и post-hoc анализ позволили предположить, что вазопрессин, особенно в сочетании со стероидами, может снизить смертность и частоту острого повреждения почек у пациентов с менее тяжелым шоком (Gordon et al. 2010; Russell et al. 2009). В последствии эта гипотеза была

проверена в факториальном исследовании 2x2, изучавшем влияние вазопрессина и гидрокортизона при раннем септическом шоке (Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock [VANISH]) (Gordon et al. 2014).

Это РКИ, включающее 409 пациентов с ранним септическим шоком (Gordon et al. 2016), не выявило различий в выживаемости, показало более низкую частоту заместительной почечной терапии (ЗПТ) в группе вазопрессина (хотя это было обусловлено снижением ЗПТ только у не выживших пациентов), а также более высокую частоту дигитальной ишемии и ишемии миокарда в

группе вазопрессина. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что вазопрессин эффективно снижает потребность в норэпинефрине и повышает MAP, но не оказывает существенного влияния на основные исходы.

Единственное потенциальное преимущество может заключаться в почечных показателях, что также подтверждается результатами недавнего одноцентрового РКИ, проведенного в условиях вазоплегического шока после кардиотомии (Hajjar et al. 2017). Это исследование (Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery [VANCS])



показало более низкую частоту ОПН и фибрилляции предсердий в группе вазопрессина, при этом различий в выживаемости и частоте неблагоприятных событий не было.

Аналогично, терлипрессин (аналог вазопрессина длительного действия), несмотря на некоторые многообещающие ранние результаты (Belletti et al. 2015; Serpa Neto et al. 2012; Avni et al. 2015; Kochkin et al. 2021), не показал улучшения исходов в недавнем многоцентровом РКИ с участием 617 пациентов (Liu et al. 2018). Напротив, использование терлипрессина увеличило частоту серьезных нежелательных явлений, и в частности частоту ишемии пальцев.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 3

Ингибиторы фосфодиэстеразы 3 являются инодилататорами, часто используемыми в качестве инотропных средств у пациентов с LCOS, особенно при острой сердечной недостаточности, при кардиохирургических операциях и у пациентов, получающих хроническую терапию бета-блокаторами (McDonagh et al. 2021; Vignami et al. 2016; Kastrup et al. 2007; Lowes et al. 2001; Metra et al. 2002). Обычно их рассматривают как альтернативу катехоламинам или как синергический препарат у пациентов, которым требуется высокодозная инотропная поддержка.

В исследовании «Результаты проспективного испытания внутривенного милринона при обострениях хронической сердечной недостаточности» (OPTIME-CHF) пациенты с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, но без шока, были рандомизированы для получения милринона или плацебо (Cuffe et al. 2002; Cuffe et al. 2000). Пациенты, рандомизированные для получения милринона, имели более высокую частоту гипотонии и аритмий, в то время как уровень смертности и другие основные исходы оставались сопоставимыми. Кроме того, интересный анализ post-hoc показал, что милринон может быть полезен для пациентов с неишемической сердечной недостаточностью, в то время как он может ухудшить исход у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью (Felker et al. 2003).

Другое многоцентровое РКИ, проведенное в условиях кардиохирургии, сравнило милринон с добутамином у пациентов с периоперационным LCOS (Feneck et al. 2001). Исследование было сосредоточено на гемодинамических



параметрах и не было рассчитано на оценку клинических конечных точек. Оно показало, что введение добутамина было связано с более высоким сердечным индексом (обусловленным большим увеличением частоты сердечных сокращений), более высоким средним артериальным давлением и более высокой частотой фибрилляции предсердий, в то время как милринон был связан с более выраженным снижением давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК).

В одноцентровом исследовании, опубликованном в 2021 году, 192 пациента с кардиогенным шоком (Society of Cardiovascular Angiography and Interventions [SCAI]-стадия В или выше (Baran et al. 2019)) были рандомизированы для получения добутамина или милринона в качестве основного инотропного средства (исследование Dobutamine Compared to Milrinone [DOREMI]) (Mathew et al. 2021). Авторы не обнаружили никакой разницы в показателях смертности, побочных эффектов, гемодинамических параметров или потребности в вазопрессорах. В целом, эти исследования не только подтверждают гемодинамическую эффективность милринона с точки зрения повышения СО и вазодилатации, но также демонстрируют нейтральные эффекты на основные клинические исходы по сравнению с катехоламинами. Интересно, что экспериментальное исследование, оценивающее гемодинамическое действие милринона и катехоламинов в условиях, независимых от пред- и постнагрузки, показало, что милринон в отличие от добутамина, не обладает прямым инотропным эффектом. Соответственно, авторы предположили, что увеличение сердечного выброса, наблюдаемое при использовании ингибиторов ФДЭ-3, может быть связано с их свойствами модуляции пред- и постнагрузки, а не с прямым увеличением сократимости сердца. Это также может объяснить более выраженный эффект на ДЗЛК по сравнению с добутамином.

Левосимендан

Левосимендан — относительно новый инодилататор, действующий как сенситизатор кальция и ингибитор ФДЭ-3. Он был тщательно изучен и, действительно, является наиболее часто исследуемым инотропным средством, с более чем 100 РКИ, включающими почти 10000 пациент (Belletti et al. 2015).



Несколько ранних РКИ и мета-анализов показали, что прием левосимендана может улучшить выживаемость в самых разных клинических ситуациях (Pollesello et al. 2016).

С середины 2000-х годов несколько высококачественных крупных многоцентровых РКИ изучали влияние левосимендана на основные исходы в условиях острой сердечной недостаточности, кардиохирургии и сепсиса (Landoni et al. 2017; Zangrillo et al. 2016; Mehta et al. 2017; Mehta et al. 2016; Orme et al. 2014; Gordon et al. 2016; Cholley et al. 2017; Caruba et al. 2016; Mebazaa et al. 2007; Packer et al. 2013). Вопреки мета-анализам и ранним результатам, все эти исследования не смогли продемонстрировать убедительного положительного влияния левосимендана на смертность или другие основные клинические исходы. Эти исследования подтвердили, что прием левосимендана приводит к снижению потребности в других сопутствующих инотропах и увеличению частоты гипотензии (результаты согласуются с его инодилаторным эффектом) и аритмий. Один post-hoc анализ кардиохирургического РКИ позволил предположить потенциальный положительный эффект для ограниченной группы пациентов с очень низкой фракцией выброса левого желудочка, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, когда левосимендан назначается профилактически (van Diepen et al. 2020). Другой post-hoc анализ, использования левосимендана, в условиях острой сердечной недостаточности, показал, что пациенты с постоянной терапией бета-блокаторами, получают больше пользы по сравнению с добутамином (Mebazaa et al. 2009). Эти выводы должны быть подтверждены в адекватных по мощности исследованиях.

Интересно, что, хотя левосимендан традиционно считается сенсбилизатором кальция, некоторые экспериментальные исследования опровергли эту точку зрения и предположили, что гемодинамические эффекты левосимендана связаны почти исключительно с его действием как ингибитора ФДЭ-3 (Ørstavik et al. 2014) и, возможно, с его влиянием на сосудистые Калий-АТФ-каналы (Maack et al. 2019), в то время как свойства, повышающие чувствительность к кальцию, оказывают весьма ограниченный эффект (Ørstavik et al. 2014).



Ангиотензин II

Ангиотензин II — это вазопрессор, который был предложен в качестве катехоламин-сберегающего средства для пациентов с вазодилатационным шоком и все чаще изучается в последние годы.

В самом крупном и последнем проведенном многоцентровом РКИ 344 пациента с вазодилатационным шоком, которым требовалось $> 0,2$ мкг/кг/мин норэпинефрина, и с нормальным сердечным индексом были рандомизированы для получения ангиотензина II или плацебо в дополнении к норэпинефрину (Khanna et al. 2017). Исследование показало, что ангиотензин II действительно увеличивает МАР и снижает потребность в сопутствующем норэпинефрине. Исследование было недостаточно мощным для выявления существенных различий в результатах. Однако никаких намеков на пользу или вред не было. Проведённый post-hoc анализ пациентов, получавших ЗПТ при рандомизации, показал, что ангиотензин II может улучшить выживаемость и восстановление почек в этой подгруппе пациентов (Tumlin et al. 2018). Однако эти выводы требуют дальнейшего подтверждения в исследованиях с достаточной мощностью. Следует отметить, что некоторые авторы предположили, что применение ангиотензина II может быть связано с увеличением частоты делирия, LCOS, тромботических осложнений и грибковых инфекций (Thiele et al. 2011a; Thiele et al. 2011b; Bauer et al. 2018).

Будущие направления

Механическая поддержка кровообращения (MCS) все чаще используется в последние годы, в частности, в условиях острой сердечной недостаточности/кардиогенного шока (Combes et al. 2020; Rihal et al. 2015; Atkinson et al. 2016). Интересно, что MCS все чаще используется также в нетрадиционных условиях, включая сепсис (Bréchet et al. 2020) и хирургические/интервенционные вмешательства с высоким риском (Monaco et al. 2018). Теоретически MCS может обеспечить различные степени гемодинамической и респираторной поддержки (вплоть до полной кардиореспираторной поддержки с веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенацией) без потенциальных побочных эффектов вазоактивных препаратов. Кроме того, в последнее время все большую



популярность приобретает концепция механической разгрузки как новая парадигма для улучшения исходов при сердечной недостаточности и кардиогенном шоке (Burkhoff et al. 2015; Uriel et al. 2018; Baldetti et al. 2021). Однако устройства MCS по-прежнему связаны с высокими затратами, необходимостью экспертных знаний и потенциальными осложнениями (Zangrillo et al. 2013), что требует тщательного взвешивания преимуществ и рисков в каждом конкретном случае (Combes et al. 2020; Rihal et al. 2015; Atkinson et al. 2016). Тем не менее, пилотные исследования при острой сердечной недостаточности и кардиогенном шоке, сравнивающие фармакологическую и механическую поддержку, были проведены и показали противоречивые результаты, некоторые из которых отдали предпочтение MCS (den Uil et al. 2019; Lackermair et al. 2021), в то время как другие не показали дополнительных преимуществ при немедленном использовании MCS по сравнению с отсроченным началом (Ostadal et al. 2023). В целом механическая поддержка кровообращения должна быть рассмотрена на ранней стадии в случае зависимости от высоких доз инотропов/вазопрессоров (особенно при вазоактивно-инотропном показателе [VIS] (Belletti et al. 2021) >20). В будущем, с ростом клинического опыта и технологического прогресса, использование MCS, вероятно, расширится, и в настоящее время проводятся дальнейшие исследования, сравнивающие механическую и фармакологическую поддержку (Banning et al. 2021; Udesen et al. 2019).

В последние годы все большую популярность приобретает концепция метаболической реанимации пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью. Метаболическая реанимация включает в себя комбинацию стероидов и витаминов (витамин С и витамин В1), было проведено большое количество РКИ для тестирования этих молекул по отдельности или в различных комбинациях (Moskowitz et al. 2018; Fujii et al. 2022). После многообещающих первоначальных результатов современные данные в совокупности свидетельствуют о том, что метаболическая реанимация не обеспечивает дополнительного преимущества для выживания (Fujii et al. 2022). Тем не менее, последние рекомендации по выживанию при сепсисе (Evans et al. 2021) предлагают использовать стероиды у пациентов с септическим шоком, поскольку они сокращают продолжительность



вазопрессорной терапии и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии без увеличения числа неблагоприятных событий (Fujii et al. 2022).

В то время как управление гемодинамикой исторически было сосредоточено на так называемой микроциркуляции и основных гемодинамических параметрах (таких как MAP и CI), роль нарушения микроциркуляции в дисфункции органов и недостаточности кровообращения при критических состояниях все чаще признается и исследуется (Østergaard et al. 2015; Ince et al. 2018). Будущие исследования должны быть направлены на изучение различного влияния вазоактивных препаратов на микроциркуляцию и перфузию тканей независимо от традиционных гемодинамических параметров. Однако систематический обзор показал, что нет убедительных доказательств того, что какой-либо вазоактивный препарат может привести к улучшению микрососудистого кровотока, хотя имеющиеся исследования характеризуются высокой гетерогенностью в плане оценки микроциркуляции и высоким риском предвзятости (Potter et al. 2019).

Наконец, недавно была представлена концепция вазопрессоров широкого спектра действия (Chawla et al. 2019). Некоторые эксперты предлагают использовать комбинацию различных вазопрессоров с разным механизмом действия (например, норэпинефрин, вазопрессин и ангиотензин II), чтобы снизить дозу каждого препарата, ограничить побочные эффекты и индивидуализировать вазопрессорную терапию, подобно антибиотикотерапии широкого спектра действия. Воплотится ли эта концепция в улучшение исходов, еще предстоит выяснить. В таблице 3 приведены заключительные выводы по использованию инотропов и вазопрессоров в реанимации.

Таблица 3. Краткое изложение основных современных доказательств и концепций применения инотропов/вазопрессорных препаратов у пациентов в критическом состоянии. Изменено из Belletti et al. 2022.

Катехоламины (норэпинефрин) остаются препаратами первой линии практически во всех ситуациях.
--



Достижение сверхфизиологических гемодинамических целей имеет негативный эффект (вред), ограничительные цели (например, допустимая гипотензия) могут быть приемлемы в некоторых случаях
Дефицит норадреналина вреден
Дофамин (в высоких дозах) вреден
Вазопрессин и ангиотензин II снижают сопутствующие дозы норадреналина, повышают среднее артериальное давление, но не улучшают результаты
Ингибиторы PDE-3 и левосимендан снижают потребность в сопутствующих инотропах, но не улучшают результаты по сравнению с катехоламинами
Взаимодействие с преднагрузкой/постнагрузкой/инфузией/механической вентиляцией легких являются важными и недостаточно изученными факторами.
Выберите простую комбинацию инотропных и вазоконстрикторных препаратов для вашего отделения и будьте готовы быстро её заменить, если пациент не отреагирует на терапию или у него разовьются побочные эффекты.
Рассмотрите возможность ранней механической поддержки кровообращения (особенно при VIS>20)

МАР: среднее артериальное давление; PDE-3: фосфодиэстераза-3; VIS: вазоактивно-инотропный индекс

Выводы

Инотропы и вазопрессоры могут иметь соответствующие побочные эффекты, которые необходимо знать и учитывать, а неправильное назначение инотропов может увеличить заболеваемость и смертность. Выбор препарата или комбинации препаратов, по-видимому, не влияет на смертность, при условии получения сопоставимых гемодинамических параметров. Клиницисты должны выбирать препарат или комбинацию препаратов, с которыми они наиболее знакомы.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на определении оптимальных гемодинамических целей, изучении взаимодействия между вазоактивными препаратами, инфузией, преднагрузкой и постнагрузкой,



оптимального времени начала действия вазоактивных препаратов и роли механической поддержки кровообращения.

Конфликт интересов

Отсутствует.

Ссылки:

Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC et al. (2005) In-Hospital Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Requiring Intravenous Vasoactive Medications. *J Am Coll Cardiol.* 46(1):57-64.

Algarni KD, Maganti M, Yau TM (2011) Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg.* 92(5):1678-1684.

Anantasit N, Boyd JH, Walley KR, Russell JA (2014) Serious adverse events associated with vasopressin and norepinephrine infusion in septic shock. *Crit Care Med.* 42(8):1812-1820.

Andreis DT, Singer M (2016) Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med.* 42(9):1387-1397.

Annane D, Ouannes-Besbes L, de Backer D et al. (2018) A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med.* 44(6):833-846.

Annane D, Vignon P, Renault A et al. (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 370(9588):676-684.

Arrigo M, Mebazaa A (2015) Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med.* 41(5):912-915.



Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA et al. (2014) Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 112(4):648-659.

Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al. (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 370(17):1583-1593.

Atkinson TM, Ohman EM, O'Neill WW et al. (2016) A Practical Approach to Mechanical Circulatory Support in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Interventional Perspective. *JACC Cardiovasc Interv.* 9(9):871-883.

Avni T, Lador A, Lev S et al. (2015) Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 10(8):e0129305.

Baldetti L, Pagnesi M, Gramegna M et al. (2021) Intra-Aortic Balloon Pumping in Acute Decompensated Heart Failure With Hypoperfusion: From Pathophysiology to Clinical Practice. *Circ Hear Fail.* 14(11):e008527.

Bangash MN, Kong ML, Pearse RM (2012) Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol.* 165(7):2015-2033.

Banning AS, Adriaenssens T, Berry C et al. (2021) Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with cardiogenic shock: rationale and design of the randomised, multicentre, open-label EURO SHOCK trial. *EuroIntervention.* 16(15):E1227-E1236.

Baran DA, Grines CL, Bailey S et al. (2019) SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv.* 94(1):29-37.

Bauer SR, Sacha GL, Lam SW (2018) Safe Use of Vasopressin and Angiotensin II for Patients with Circulatory Shock. *Pharmacotherapy.* 38(8):851-861.



Belletti A, Azzolini ML, Baldetti L et al. (2022) Inotropes and Vasopressors Use in Critical Care and Perioperative Medicine: Evidence-Based Approach (Review). *Gen Reanimatol.* 18(5):60-77.

Belletti A, Landoni G, Lomivorotov VV et al. (2020) Adrenergic Downregulation in Critical Care: Molecular Mechanisms and Therapeutic Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 34(4):1023-1041.

Belletti A, Castro ML, Silvetti S et al. (2015) The effect of inotropes and vasopressors on mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 115(5):656-675.

Belletti A, Nagy A, Sartorelli M et al. (2020) Effect of continuous epinephrine infusion on survival in critically ill patients: A meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 398-405.

Belletti A, Benedetto U, Putzu A et al. (2018) Vasopressors during cardiopulmonary resuscitation. A network meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 46(5):e443-e451.

Belletti A, Musu M, Silvetti S et al. (2015) Non-adrenergic vasopressors in patients with or at risk for vasodilatory shock. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 10(11):e0142605.

Belletti A, Leroze CC, Zangrillo A, Landoni G (2021) Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 35(10):3067-3077.

Bignami E, Belletti A, Moliterni P et al. (2016) Clinical practice in perioperative monitoring in adult cardiac surgery: is there a standard of care? Results from a national survey. *J Clin Monit Comput.* 30(3):347-365.



Bitton E, Zimmerman S, Azevedo LCP et al. (2022) An international survey of adherence to Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 regarding fluid resuscitation and vasopressors in the initial management of septic shock. *J Crit Care.* 68:144-154.

Bréchet N, Hajage D, Kimmoun A et al. (2020) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study. *Lancet.* 396(10250):545-552.

Brienza N, Biancofiore G, Cavaliere F et al. (2019) Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non-cardiac surgical adult patients. *Minerva Anesthesiol.* 85(12):1315-1333.

Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N (2015) Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol.* 66(23):2663-2674.

Caruba T, Hourton D, Sabatier B et al. (2016) Rationale and design of the multicenter randomized trial investigating the effects of levosimendan pretreatment in patients with low ejection fraction ($\leq 40\%$) undergoing CABG with cardiopulmonary bypass (LICORN study). *J Cardiothorac Surg.* 11(1).

Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N et al. (2013) Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 17(2):209

Chawla LS, Ostermann M, Forni L, Tidmarsh GF (2019) Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? *Crit Care.* 23(1):124.

Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A et al. (2020) Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 22(8):1315-1341.



Cholley B, Caruba T, Grosjean S et al. (2017) Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 318(6):548-556.

Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH et al. (1998) A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med*. 339(25):1810-1816.

Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D (2020) Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 396(10245):199-212.

Costanzo MR, Johannes RS, Pine M et al. (2007) The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: A propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J*.

Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. (2002) Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 287(12):1541-1547.

Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. (2000) Rationale and design of the OPTIME CHF trial: outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure. *Am Heart J*. 139(1 Pt 1):15-22.

De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 362(9):779-789.

De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL (2012) Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 40(3):725-730.



den Uil CA, van Mieghem NM, Bastos MB et al. (2019) Primary intra-aortic balloon support versus inotropes for decompensated heart failure and low output: a randomised trial. *EuroIntervention*. 15(7):586-593.

DeWitt ES, Black KJ, Thiagarajan RR et al. (2016) Effects of commonly used inotropes on myocardial function and oxygen consumption under constant ventricular loading conditions. *J Appl Physiol*. 121(1):7-14.

Dünser MW, Hasibeder WR (2009) Sympathetic overstimulation during critical illness: Adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*. 24(5):293-316.

Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A et al. (2019) Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. *Arch Med Res*. 50(6):325-332.

Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 49(11):e1063-e1143.

Felker GM, Benza RL, Chandler AB et al. (2003) Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 41(6):997-1003.

Fellahi JL, Fischer MO, Daccache G et al. (2013) Positive inotropic agents in myocardial ischemia-reperfusion injury: a benefit/risk analysis. *Anesthesiology*. 118(6):1460-1465.

Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL et al. (2008) Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology*. 108(6):979-987.



Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, Oduro-Dominah A (2001) Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 15(3):306-315.

Francis GS, Bartos JA, Adaya S (2014) Inotropes. *J Am Coll Cardiol.* 63(20):2069-2078.

Freestone PP, Hirst RA, Sandrini SM et al. (2012) Pseudomonas aeruginosa-catecholamine inotrope interactions: a contributory factor in the development of ventilator-associated pneumonia? *Chest.* 142(5):1200-1210.

Fujii T, Salanti G, Belletti A et al. (2022) Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 48(1):16-24.

Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A (2013a) The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. *Crit Care Med.* 41(1):255-262.

Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A (2013b) Role of the venous return in critical illness and shock: part II-shock and mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 41(2):573-579.

Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 333(16):1025-1032.

Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B (2005) Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review. *Crit Care.* 9(3):266-279.



Giglio M, Biancofiore G, Corriero A et al. (2021) Perioperative goal-directed therapy and postoperative complications in different kind of surgical procedures: an updated meta-analysis. *J Anesth Analg Crit Care*. 1(1):16.

Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al. (2016) Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 316(5):509-518.

Gordon AC, Russell JA, Walley KR et al. (2010) The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med*. 36(1):83-91.

Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD et al. (2014) Protocol for a randomised controlled trial of VAsopressin versus Noradrenaline as Initial therapy in Septic sHock (VANISH). *BMJ Open*. 4(7):e005866.

Gordon AC, Perkins GD, Singer M et al. (2016) Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med*. 375(17):1638-1648.

Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR et al. (2017) Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 126(1):85-93.

Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A (2011) A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 112(6):1392-1402.

Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T et al. (2018) Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth*. 120(3):517-524.



Hayes MA, Timmins AC, Yau E et al. (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 330(24):1717-1722.

Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP et al. (2019) Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA.* 321(7):654.

Ince C, Boerma EC, Cecconi M et al. (2018) Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 44(3):281-299.

Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M (2015) Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 20(3):249-260.

Jessen MK, Vallentin MF, Holmberg MJ et al. (2022) Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 128(3):416-433.

Kalogeropoulos AP, Marti CN, Georgiopoulou VV, Butler J (2014) Inotrope use and outcomes among patients hospitalized for heart failure: impact of systolic blood pressure, cardiac index, and etiology. *J Card Fail.* 20(8):593-601.

Kastrup M, Markewitz A, Spies C et al. (2007) Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 51(3):347-358.

Khanna A, English SW, Wang XS et al. (2017) Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 377(5):419-430.



Kochkin AA, Likhvantsev VV, Kadantseva KK (2021) Two-component vasopressor therapy for septic shock. *Messenger Anesthesiol Resusc.* 18(1):57-64.

Lackermair K, Brunner S, Orban M et al. (2021) Outcome of patients treated with extracorporeal life support in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: 1-year result from the ECLS-Shock study. *Clin Res Cardiol.* 110(9):1412-1420.

Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K et al. (2020) Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 323(10):938-949.

Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G et al. (2017) Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 376(21).

Leone M, Goyer I, Levy B et al. (2022) Dose of norepinephrine: the devil is in the details. *Intensive Care Med.* 48(5):638-640.

Léopold V, Gayat E, Pirracchio R et al. (2018) Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med.* 44(6):847-856.

Levy B, Clere-Jehl R, Legras A et al. (2018) Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 72(2):173-182.

Liu ZM, Chen J, Kou Q et al. (2018) Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med.* 44(11):1816-1825.



Lomivorotov V V., Efremov SM, Kirov MY et al. (2017) Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 31(1):291-308.

Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ et al. (2001) Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol.* 81(2-3):141-149.

Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N et al. (2019) Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J.* 40(44):3626-3644.

Maganti M, Badiwala M, Sheikh A et al. (2010) Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 140(4):790-796.

Maganti MD, Rao V, Borger MA et al. (2005) Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation.* 112(9 Suppl).

Mathew R, Di Santo P, Jung RG et al. (2021) Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 385(6):516-525.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 42(36):3599-3726.

Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A et al. (2010) Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care.* 14(2):201.

Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C et al. (2016) Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 42(2):147-163.



Mebazaa A, Combes A, van Diepen S et al. (2018) Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med.* 44(6):760-773.

Mebazaa A, Parissis J, Porcher R et al. (2011) Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 37(2):290-301.

Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 297(17):1883-1891.

Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS et al. (2009) Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 11(3):304-311.

Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S et al. (2017) Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 376(21):2032-2042.

Mehta RH, Van Diepen S, Meza J et al. (2016) Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: Rationale and study design of the Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass (LEVO-CTS) trial. *Am Heart J.* 182:62-71.

Metra M, Nodari S, D'Aloia A et al. (2002) Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol.* 40(7):1248-1258.

Møller MH, Granholm A, Junttila E et al. (2018) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 62(4):420-450.



Møller MH, Claudius C, Junttila E et al. (2016) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 60(10):1347-1366.

Monaco F, Belletti A, Bove T et al. (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation: Beyond Cardiac Surgery and Intensive Care Unit: Unconventional Uses and Future Perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 32(4):1955-1970.

Mongardon N, de Roux Q, Leone M, Guerci P (2023) Norepinephrine formulation for equivalent vasopressive score. *Crit Care.* 27(1):62.

Mortara A, Oliva F, Metra M et al. (2014) Treatment with inotropes and related prognosis in acute heart failure: contemporary data from the Italian Network on Heart Failure (IN-HF) Outcome registry. *J Heart Lung Transplant.* 33(10):1056-1065.

Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT et al. (2018) Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care.* 22(1):283.

Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A et al. (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 34(12):2226-2234.

NHLBI Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network (2023) Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med.* 388(6):499-510.

Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP et al. (2014) Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology.* 120(5):1098-1108.



Nielsen DV, Algotsson L (2015) Outcome of inotropic therapy: is less always more? *Curr Opin Anaesthesiol.* 28(2):159-164.

Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LMA et al. (2013) Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel.* 5(4):227-245.

O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF et al. (1999) Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 138(1 Pt 1):78-86.

Orme RML, Perkins GD, McAuley DF et al. (2014) An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 15(1).

Ørstavik O, Ata SH, Riise J et al. (2014) Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart. *Br J Pharmacol.* 171(23):5169-5181.

Osawa EA, Rhodes A, Landoni G et al. (2016) Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med.* 44(4):724-733.

Ostadal P, Rokyta R, Karasek J et al. (2023) Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 147(6).

Østergaard L, Granfeldt A, Secher N et al. (2015) Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 59(10):1246-1259.



Overgaard CB, Dzavík V (2008) Inotropes and Vasopressors: Review of Physiology and Clinical Use in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 118:1047-1056.

Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. (1991) Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 325(21):1468-1475.

Packer M, Colucci W, Fisher L et al. (2013) Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 1(2):103-111.

Papp Z, Édes I, Fruhwald S et al. (2012) Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol*. 159(2):82-87.

Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N et al. (2014) Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 311(21):2181-2190.

Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T et al. (2019) Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 199(9):1097-1105.

Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola VP (2016) Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol*. 209:77-83.

Potter EK, Hodgson L, Creagh-Brown B, Forni LG (2019) Manipulating the Microcirculation in Sepsis - the Impact of Vasoactive Medications on Microcirculatory Blood Flow: A Systematic Review. *Shock*. 52(1):5-12.



Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM et al. (2015) 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol.* 65(19):e7-e26.

Rona G (1985) Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 17(4):291-306.

Rossinen J, Harjola VP, Siirila-Waris K et al. (2008) The use of more than one inotrope in acute heart failure is associated with increased mortality: a multi-centre observational study. *Acute Card Care.* 10(4):209-213.

Russell JA, Walley KR, Singer J et al. (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 358(9):877-887.

Russell JA, Walley KR, Gordon AC et al. (2009) Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med.* 37(3):811-818.

Scheeren TWL, Bakker J, Kaufmann T et al. (2021) Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann Intensive Care.* 11(1):21.

Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G et al. (2012) Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 38(6):950-958.

Schoemaker WC, Appel PL, Kram HB (1988) Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 16(11):1117-1120.



Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO et al. (2012) Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care*. 16(4):R154.

Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS (2001) Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*. 189(3):257-265.

Shahin J, deVarennes B, Tse CW et al. (2011) The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 15(4):R162.

Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A (2012) Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 38(3):359-367.

Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M et al. (2016) Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 20(1):208.

Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF (2002) The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*. 4(4):515-529.

Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C (2011a) The physiologic implications of isolated alpha(1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg*. 113(2):284-296.

Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C (2011b) The clinical implications of isolated alpha(1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg*. 113(2):297-304.

Tumlin JA, Murugan R, Deane AM et al. (2018) Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med*. 46(6):949-957.



Udesen NJ, Møller JE, Lindholm MG et al. (2019) Rationale and design of DanGer shock: Danish-German cardiogenic shock trial. *Am Heart J.* 214:60-68.

Uriel N, Sayer G, Annamalai S et al. (2018) Mechanical Unloading in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 72(5):569-580.

Vail E, Gershengorn HB, Hua M et al. (2017) Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA.* 317(14):1433-1442.

Van Diepen S, Katz JN, Albert NM et al. (2017) Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 136(16):e232-e268.

van Diepen S (2018) Norepinephrine as a First Line Inopressor in Cardiogenic Shock: Oversimplification or Best Practice? *J Am Coll Cardiol.* 72(2):183-186.

van Diepen S, Mehta RH, Leimberger JD et al. (2020) Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 159(6):2302-2309.e6.

Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A et al. (2012) Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med.* 27(3):172-178.

Vincent JL, Ince C, Bakker J (2012) Clinical review: Circulatory shock--an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care.* 16(6):239.

Williams JB, Hernandez AF, Li S et al. (2011) Postoperative Inotrope and Vasopressor Use Following CABG: Outcome Data from the CAPS-Care Study. *J Card Surg.* 26(6):572-578.



Wilkman E, Kaukonen KM, Pettilä V et al. (2013) Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 57(4):431-442.

Xamoterol in severe heart failure (1990) The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. *Lancet.* 336(8706):1-6.

Zangrillo A, Lomivorotov VV, Pisano A et al. (2020) Long-term outcome of perioperative low cardiac output syndrome in cardiac surgery: 1-year results of a multicenter randomized trial. *J Crit Care.* 58:89-95.

Zangrillo A, Alvaro G, Pisano A et al. (2016) A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in high-risk cardiac surgery patients (CHEETAH): Rationale and design. *Am Heart J.* 177:66-73.

Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G et al. (2013) A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc.* 15(3):172-178.