



Belfiore et al. *J Anesth Analg Crit Care* (2025) 5:17  
<https://doi.org/10.1186/s44158-025-00241-2>



Journal of Anesthesia,  
Analgesia and Critical Care

REVIEW

Open Access

# Catecholamines in sepsis: pharmacological insights and clinical applications—a narrative review



Jacopo Belfiore<sup>1\*</sup>, Riccardo Taddei<sup>1</sup> and Giandomenico Biancofiore<sup>1</sup>

## Катехоламины при сепсисе: фармакологические аспекты и клиническое применение — краткий обзор

Перевод Е.Е. Осинной



## **Катехоламины при сепсисе: фармакологические аспекты и клиническое применение — краткий обзор**

**Jacopo Belfiore, Riccardo Taddei, Giandomenico Biancofiore**

### **Резюме**

Катехоламины – жизненно необходимые нейромедиаторы и гормоны, играющие важнейшую роль в физиологической реакции организма на стресс, а также являются основой терапии различных клинических состояний, особенно в условиях ОРИТ. В этом обзоре рассматриваются фармакологические свойства катехоламинов, включая их механизмы действия, фармакокинетику и фармакодинамику. Освещаются основные клинические точки применения катехоламинов, особенно их действие на сердечно-сосудистую и иммунную системы, подчеркивается их роль в модуляции частоты сердечных сокращений, сосудистого тонуса и иммунных реакций при критических состояниях, таких как сепсис и септический шок. Кроме того, в обзоре рассматриваются иммуномодулирующие эффекты катехоламинов и их взаимодействие с другими лекарственными средствами, такими как кортистероиды, при лечении септического шока. Предполагается проведение дальнейших исследований для оптимизации использования катехоламинов и улучшения результатов лечения пациентов в условиях интенсивной терапии.

### **Ключевые слова**

Адренергические рецепторы, Toll-like рецепторы, Цитокины, Эндотелиальная дисфункция, Иммуномодулирующий эффект, Кортикостероиды.

### **Введение**

Сепсис и септический шок представляют собой серьезные проблемы для глобального здравоохранения, сопровождающиеся высокими показателями смертности, и остаются ведущими причинами смерти пациентов в критическом состоянии. Эти состояния возникают в результате нарушения регуляции иммунного ответа организма на инфекцию, что приводит к дисфункции многих органов и гемодинамической нестабильности [1]. Лечение септического шока требует разностороннего подхода,



включающего инфузионную (объемную) реанимацию (volume resuscitation), контроль инфекционного процесса и использование вазоактивных средств для восстановления и поддержания адекватного перфузионного давления [2]. Катехоламины, такие как норадреналин, дофамин и адреналин, играют ключевую роль в лечении септического шока и других состояний, требующих интенсивной терапии. Действуя как нейромедиаторы и гормоны, катехоламины играют центральную роль в модуляции сердечно-сосудистых и иммунных реакций на стресс. Их способность увеличивать сердечный выброс, восстанавливать сосудистый тонус и регулировать воспалительные процессы подчеркивает их важность в решении сложных патофизиологических проблем сепсиса [2, 3]. Несмотря на их широкое использование в клинической практике, применение катехоламинов имеет свои ограничения. Чрезмерная адренергическая стимуляция может способствовать возникновению побочных эффектов, включая иммуносупрессию, нарушения обмена веществ и дисфункцию органов, что требует более глубокого понимания их механизмов и клинического применения [4, 5]. Появляющиеся данные свидетельствуют об иммуномодулирующем потенциале катехоламинов при сепсисе, когда баланс между про- и противовоспалительными ответами имеет решающее значение. Недавние исследования также изучали синергическое применение катехоламинов с дополнительными методами лечения, такими как кортикостероиды, для уменьшения эндотелиальной дисфункции и улучшения исходов. Однако противоречивые данные в литературе подчеркивают необходимость дальнейших исследований по оптимизации использования катехоламинов в терапии сепсиса [4-7]. Это обзорное исследование представит читателю комплексный обзор существующих данных о катехоламинах при сепсисе, уделяя особое внимание их фармакологическим свойствам, механизмам действия и клиническому применению. Устраняя существующие пробелы в знаниях и объединяя последние фактические данные, эта работа направлена на углубление понимания роли катехоламинов в лечении септического шока и предлагает направления для будущих исследований.

### **Механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика основных катехоламинов**

Биохимическая структура всех катехоламинов характеризуется бензольным кольцом, содержащим две гидроксильные группы, промежуточную этильную цепь и концевую аминогруппу. Эндогенные катехоламины выполняют две функции: нейромедиаторную,



когда они высвобождаются в синаптическую щель, и гормональную, когда они попадают в системный кровоток. Катехоламины образуются в результате гидроксилирования тирозина до L- 3,4-дигидроксифенилаланина (ДОФА), который затем преобразуется в дофамин ферментом ДОФА-декарбоксилазой. Дофамин служит предшественником других катехоламинов, поскольку он подвергается гидроксилированию бета-гидроксилазой дофамина с образованием норадреналина, который затем метилируется фенилэтаноламин-N-метилтрансферазой с образованием адреналина [8]. После синтеза катехоламины накапливаются в цитозольных гранулах и высвобождаются посредством кальцийзависимого механизма, который активируется потенциалом действия адренергических синапсов в центральной нервной системе и воздействием симпатической нервной системы на мозговое вещество надпочечников [9]. В центральной нервной системе преобладают норадренергическая и дофаминергическая системы. Нейроны, расположенные в латеральной тегментальной области и голубом пятне, являются функциональными центрами норадренергической системы, где наиболее широко представлены  $\alpha 1$ -рецепторы. Активация этих рецепторов модулирует широкий спектр физиологических нейросенсорных реакций, включая поддержание мышечного тонуса, реакцию на боль и стресс, регуляцию циркадного ритма, модуляцию активности вегетативной нервной системы и когнитивные функции. Дофамин широко синтезируется в нейронах, расположенных в черной субстанции и вентральной тегментальной области, и проявляет дозозависимые плейотропные эффекты [10, 11].

В вегетативной нервной системе преганглионарные аксональные волокна, берущие начало в спинном мозге, сходятся к нейронам паравертебральной цепи симпатической нервной системы, которые, в свою очередь, имеют постганглионарные волокна, образующие нервные сплетения вдоль основных ветвей периферических артериальных сосудов по направлению к периферическим органам-мишеням [12, 13]. Мишенями вегетативной нервной системы в периферических органах являются гладкомышечные клетки мышечной оболочки артерий “сопротивления” и эпителиальные клетки желез [14, 15].

Наконец, хромоаффинные клетки мозгового вещества надпочечников преимущественно выделяют адреналин и норадреналин (в соотношении примерно 80:10 в пользу первого), обычно в качестве физиологической реакции на стресс. Основным биофизическим эффектом является симпатическая стимуляция, исходящая



от преганглионарных волокон между седьмым и девятым грудными сегментами [16]. Период полувыведения катехоламинов из плазмы крови относительно короткий, обычно составляет от 1 до 2 минут. Эта особенность позволяет быстро проводить титрование для достижения желаемого среднего уровня артериального давления [17]. Ферментами, ответственными за метаболизм катехоламинов, являются моноаминоксидаза (МАО), фермент, расположенный в печени, почечной паренхиме и синаптических окончаниях, и катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), присутствующая в печени и почках. Основным различием между этими ферментативными системами является превращение аминогруппы в альдегид с помощью МАО и метилирование гидроксильной группы в положении С-3 с помощью КОМТ [18]. Одновременное применение ингибиторов МАО является относительным противопоказанием к применению симпатомиметических препаратов [19].

Все катехоламины оказывают свое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, модулируя внутриклеточную концентрацию кальция. Допамин воздействует на дофаминергические рецепторы, в то время как норадреналин и адреналин воздействуют на адренергические рецепторы [20]. Эти рецепторы образуют сложную рецепторную систему, связанную с G-белком, состоящую из внеклеточного N-концевого домена, комплементарного его молекуле-агонисту, семи трансмембранных доменов и внутриклеточного C-концевого домена, связанного с G-белком, который активирует один из трех возможных ферментативных лигандов: аденилатциклазу, фосфолипазу С или ионные каналы для  $Ca^{++}$  и  $K^{+}$  [21].

$\beta_2$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы связаны с G-белками, которые активируют циклический аденозинмонофосфат/протеинкиназу А (сАМР/РКА) [22]. Активация этого ферментного комплекса приводит к фосфорилированию фосфоламбана, что, в свою очередь, вызывает повышенный обратный захват кальция саркоплазматическим ретикулумом. Снижение доступности клеточного кальция приводит к расширению периферических сосудов [23].

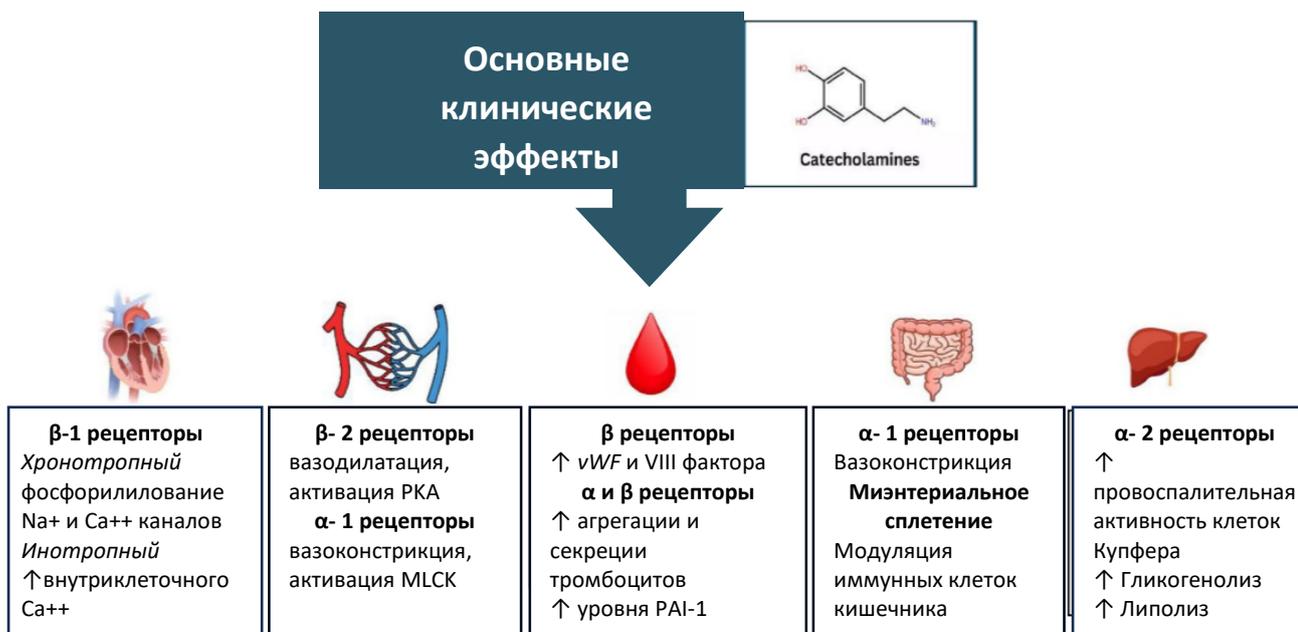
И наоборот,  $\alpha_1$ -адренорецепторы связаны с  $G_q$ -белками, которые активируют путь инозитол-1,4,5-трисфосфат/диацилглицерин (IP3/DAG). Активация этого сигнального пути ответственна за повышение внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к сужению периферических сосудов [24].



Стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов увеличивает внутриклеточный цАМФ, что приводит к активации кальциевых каналов, в результате чего повышается внутриклеточная концентрация кальция, ответственная за основные положительные инотропные эффекты на сердце [25].

Дофаминергические рецепторы преимущественно распределены в брыжеечной, спинномозговой и почечной областях, модулируя внутриклеточную концентрацию кальция через цАМФ в качестве второго посредника. Являясь предшественником всех катехоламинов, дофамин может модулировать секрецию адреналина и норадреналина, оказывая физиологическое воздействие либо непосредственно на постсинаптические D1-рецепторы, либо косвенно на пресинаптические D2-рецепторы. Активация пресинаптических D2-рецепторов регулирует высвобождение катехоламинов. Основное отличие от стимуляции адренергических рецепторов заключается в дозозависимом терапевтическом воздействии на гладкомышечные клетки периферических сосудов: при средних дозах преобладает обратный захват кальция саркоплазматическим ретикуломом (вазодилатация), в то время как при более высоких дозах повышается внутриклеточная концентрация кальция (вазоконстрикция) [26].

### Основные клинические эффекты рис.1



**Рис.1** Основные клинические эффекты катехоламинов.



*PKA – протеинкиназа А, MLCK – киназа легких цепей миозина, vWF – фактор фон Виллебранда*

## **Сердечно-сосудистая система**

В целом, катехоламины увеличивают сердечный выброс (CO) за счет положительного хронотропного эффекта на частоту сердечных сокращений (через  $\beta$ 1-рецепторы) и за счет увеличения преднагрузки в результате сужения венозных сосудов, преимущественно в спланхнической области (через  $\alpha$ 1-рецепторы). Воздействие катехоламинов на сосудистый тонус регулируется двумя различными типами рецепторов: активация  $\alpha$ 1-рецепторов вызывает сужение периферических сосудов, тогда как активация  $\beta$ 2-рецепторов приводит к расширению сосудов [27].

### ***Хронотропный эффект***

Катехоламины модулируют частоту сердечных сокращений посредством стимуляции  $\beta$ 1-рецепторов, расположенных на плазматической мембране клеток синоатриального и атриовентрикулярного узлов. Фосфорилирование  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$  каналов облегчает поступление этих ионов в цитозоль, что приводит к положительному хронотропному ответу [28].

### ***Иотропный эффект***

Активация  $\beta$ 1-рецепторов на кардиомиоцитах увеличивает внутриклеточную концентрацию  $\text{Ca}^{++}$ , которая воздействует на тропонин-С, вызывая изменение конформации тропонинового комплекса, тем самым обеспечивая взаимодействие между актиновыми и миозиновыми волокнами. Конечным эффектом является повышение сократительной способности миокарда [29]. После каждой деполяризации плазматической мембраны кардиомиоцита  $\text{Ca}^{++}$  должен быть “выкачан” из клетки или обратно в саркоплазматический ретикулум посредством АТФ-зависимого процесса, который требует значительных затрат энергии миокардом, поскольку этот процесс протекает в условиях изменения концентрации и электрического градиента. Учитывая, что АТФ также используется для восстановления работы миозиновых головок, в результате чего миокард потребляет много энергии [30].

В периферическом кровообращении, подобно кардиомиоцитам, сокращение гладкомышечных клеток кровеносных сосудов опосредуется миозином, который регулируется фосфорилированием, стимулируемым киназой легких цепей миозина



(MLCK - myosin light chain kinase). Следовательно, периферическая вазодилатация и вазоконстрикция зависят от активации MLCK, связанного с  $\beta 2$ - или  $\alpha 1$ -рецепторами, соответственно [31]. Активация  $\alpha 1$ -рецепторов приводит к увеличению концентрации кальция и активации MLCK (сужению сосудов), в то время как активация  $\beta 2$ -рецепторов вызывает увеличение синтеза цАМФ, активацию PKA (Протеинкиназа А - фермент, который передает сигналы путем добавления или удаления фосфатных групп из белков) и фосфорилирование MLCK (расширение сосудов) [32]. И наоборот, определенные участки сосудов невосприимчивы к катехоламинергическим стимулам, поскольку содержат относительно небольшое количество специфических рецепторов катехоламинов. В этих областях преобладает действие медиаторов местного производства, таких как аденозин, CO<sub>2</sub> и ацетилхолин [33]. Наконец, в то время как перфузия печеночно-селезеночной и кожно-мышечной областей зависит от баланса между средним артериальным давлением и периферическим сосудистым сопротивлением, некоторые органы обладают способностью саморегулировать свой кровоток в определенных диапазонах систолического артериального давления (мозговое и почечное кровообращение) [34, 35] или в ответ на потребление энергии (сердечное и мозговое кровообращение). [34, 36].

### **Желудочно-кишечная система**

Катехоламины модулируют спланхническую перфузию, взаимодействуя с  $\alpha$ -адренорецепторами, что позволяет перераспределять кровоток от кишечника к органам с более высокими энергетическими потребностями [27, 37]. Более того, энтероциты могут синтезировать катехоламины, которые затем могут концентрироваться в портальном кровотоке. В результате клетки Купфера и гепатоциты могут подвергаться воздействию высоких концентраций катехоламинов. Увеличение концентрации норадреналина в портальном кровотоке может индуцировать гепатоцеллюлярную дисфункцию через активацию  $\alpha 2$ -адренорецепторов, что приводит к усилению синтеза провоспалительных цитокинов клетками Купфера. Наконец, воздействие норадреналина как нейромедиатора на миэнтериальное сплетение (Ауэрбахово сплетение) может модулировать активность иммунных клеток кишечника независимо от активации вегетативной нервной системы [38].



## **Метаболизм**

Что касается энергетического обмена, то увеличение уровня циркулирующих катехоламинов приводит к усилению системного катаболизма, который играет ключевую роль в физиологической реакции организма на стресс. Это явление приводит к стимуляции гликогенолиза, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови, и липолиза, что приводит к увеличению циркуляции свободных жирных кислот и кетоновых тел, которые служат энергетическими субстратами для мозга, сердца и мышечных тканей. Лактат, образующийся в результате анаэробного метаболизма в мышечной ткани, также используется в качестве энергетического субстрата мозгом, печенью, сердцем и почками в ответ на катехоламинергическую стимуляцию [39].

## **Гемостаз и коагуляция**

Активация симпатической нервной системы может влиять на систему гемостаза посредством высвобождения фактора фон Виллебранда и VIII фактора из эндотелиальных клеток ( $\beta$ -адренергическая стимуляция) [40]. Кроме того,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическая стимуляция способствует агрегации тромбоцитов и секреции цитозольных гранул тромбоцитов [41]. Тромбоциты содержат три типа гранул, которые активируют процесс гемостаза на разных уровнях: лизосомы, которые содержат различные гидролазы; плотные гранулы, которые содержат серотонин, гистамин, АДФ/АТФ; и альфа-гранулы, которые содержат адгезивные белки (vWF, фибронектин, ламинин, витронектин, тромбоспондин, фибриноген), факторы роста (PDGF, TGF  $\beta$ , тромбоцитарный фактор 4, тромбоспондин) и некоторые факторы свертывания крови (Фактор Виллебранда, Высокомолекулярный кининоген, С1-ингибитор, XI фактор, белки, PAI - 1) [42]. Более того, катехоламины повышают уровень PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), что приводит к прекращению фибринолиза [43].

## **Ответ на инфузию**

Многие авторы продемонстрировали, что введение низких доз норадреналина и фенилэфрина в периоперационный период пациентам, перенесшим серьезные, не кардиохирургические операции, повышает чувствительность к инфузионной нагрузке, позволяет лучше оценить объем циркулирующей крови, предотвращает перегрузку жидкостью и способствует оптимизации гемодинамики (с точки зрения ударного



объема и сердечного выброса) за счет снижения общего объема вводимой жидкости [44].  $\alpha$ -адренергическая стимуляция повышает трансмуральное венозное давление, преобразуя неударный объем (т.е. гемодинамически “неиспользуемый” объем) в ударный объем, который “доступен” для увеличения преднагрузки и, следовательно, сердечного выброса. Однако в то же время активация  $\alpha$ -адренорецепторов, распределенных вдоль артериальной стенки резистивных сосудов, вызывает вазоконстрикцию артериального сосудистого русла, снижает перфузию тканей, уменьшает венозный возврат и, в конечном счете, снижает сердечный выброс [45]. Конечный результат этих двух противоположных действий зависит от дозы используемого адренергического агониста. Как правило, при применении средних и низких доз более высокая плотность  $\alpha$ -адренорецепторов венозной сети по сравнению с артериальной преимущественно увеличивает преднагрузку вследствие венозной вазоконстрикции. Постепенное увеличение дозы катехоламинов приводит к усилению сосудосуживающего действия как на артериальную, так и на венозную части системы кровообращения. В этом случае снижение перфузии периферических тканей оставляет мало пространства для поступления неударного объема во внутрисосудистый компартмент, что приводит к прогрессирующему снижению преднагрузки и, следовательно, сердечного выброса [46]. В<sub>2</sub>-адренергическая стимуляция, индуцируемая низкими дозами норадреналина на уровне венозных сосудов печени, снижает их тонус, позволяя “перетекать” объему внутрипеченочной крови в системный кровоток. Конечным эффектом, опять же, является увеличение преднагрузки и сердечного выброса [47].

### **Физиология секреции катехоламинов**

Секреция катехоламинов регулируется вегетативной нервной системой и мозговым веществом надпочечников. В ответ на стрессовые факторы, такие как артериальная гипотензия, гипогликемия или физический и психологический стресс, преганглионарные симпатические волокна выделяют ацетилхолин, который стимулирует хромоаффинные клетки мозгового вещества надпочечников. Эта стимуляция увеличивает количество внутриклеточного кальция, вызывая слияние гранул, содержащих катехоламины, с плазматической мембраной и высвобождение адреналина (приблизительно 80%) и норадреналина (приблизительно 20%) в кровоток. Секреция регулируется активацией адренергических рецепторов через гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковую систему и симпатическую нервную систему, что



способствует быстрым физиологическим реакциям. К ним относятся учащенное сердцебиение, повышение артериального давления и уровня глюкозы в крови, что имеет решающее значение для преодоления острого стресса и чрезвычайных ситуаций [8].

### **Изменение секреции катехоламинов во время сепсиса**

Сепсис глубоко нарушает секрецию катехоламинов из-за нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и вегетативной нервной системы. Системная воспалительная реакция на сепсис активирует симпатическую нервную систему, что приводит к повышенному высвобождению эндогенных катехоламинов, таких как адреналин и норадреналин. Первоначально эта гиперактивация действует как компенсаторный механизм для поддержания сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления, противодействуя гипотензии, вызванной септическим шоком. Однако этот ответ может стать дезадаптивным, способствуя нестабильности сердечно-сосудистой системы и метаболической дисфункции [48]. Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6), непосредственно стимулируют мозговое вещество надпочечников, усиливая синтез и секрецию катехоламинов [49]. Кроме того, активация toll-like рецепторов (TLR) на хромоаффинных клетках надпочечников усиливает высвобождение катехоламинов [50]. Несмотря на то, что эти механизмы изначально полезны для решения гемодинамических проблем, связанных с сепсисом, устойчивая активация мозгового вещества надпочечников и симпатических нервов во время прогрессирования сепсиса может привести к “рефрактерному катехоламиновому шоку”. Это состояние характеризуется снижением секреции катехоламинов и десенсibilизацией рецепторов, что приводит к снижению эффективности эндогенных и экзогенных катехоламинов [51].

### **Катехоламины и сепсис: иммуномодулирующее действие**

Сепсис определяется как потенциально фатальный синдром полиорганной дисфункции, вызванный нарушением регуляции иммунного ответа организма на инфекцию, и является причиной примерно 20% смертности во всем мире [6]. В последние годы как клинические, так и фундаментальные исследования были в значительной степени сосредоточены на потенциальных терапевтических стратегиях,



направленных на лечение иммуносупрессии, вызванной сепсисом [52-54]. Иммуносупрессия, возникающая при септическом шоке, характеризуется множественными изменениями в иммунной системе, включая снижение экспрессии изоформ HLA-DR на антигенпрезентирующих клетках (APC), нарушение регуляции синтеза цитокинов, приводящее к снижению уровней IL-6 и TNF $\alpha$ , и сопутствующее повышение концентрации IL-10 [55]. Результатом является снижение способности к ликвидации инфекционных очагов и повышенная восприимчивость к условно-патогенным микроорганизмам, что неизбежно приводит к более высокому уровню смертности [56]. В этом контексте особый интерес вызвал норадrenalин, являющийся вазоактивным препаратом первой линии при септическом шоке и системных воспалительных синдромах, характеризующихся нестабильностью гемодинамики [51].

Stolk и соавт. были первыми, кто продемонстрировал палеотропное действие норадrenalина на иммунную систему человека: норадrenalин увеличивает выработку противовоспалительных цитокинов, одновременно ослабляя высвобождение провоспалительных цитокинов и синтез активных форм кислорода (АФК) циркулирующими лейкоцитами [57]. Механизм, задействованный в этом процессе, основан на стимуляции  $\beta$ 2-адренорецепторов, которые, в свою очередь, активируют специфическую протеинкиназу А, запуская цАМФ-зависимый внутриклеточный “каскадный” механизм [4]. Кроме того, Stolk и соавт. продемонстрировали, что терапевтическое применение некатехоламинергических агонистов не вызывает какого-либо иммуномодулирующего эффекта у пациентов с экспериментально индуцированной эндотоксемией, в отличие от пациентов, получавших катехоламинергические агонисты. И наоборот, противовоспалительные иммуномодулирующие эффекты, опосредованные применением норэпинефрина, нейтрализуются клиническим применением неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов или селективных  $\beta$ 2-адреноблокаторов: во время септического шока норэпинефрин снижает соотношение TNF $\alpha$ /IL-10, в то время как  $\beta$ -адреноблокаторы увеличивают его [57]. Более того, в недавнем исследовании *in vivo/ex vivo* Miller и соавт. сравнили влияние препаратов, обычно используемых при сепсисе (например, ципрофлоксацина, пропофола и норадrenalина), используемых по отдельности и в комбинации, на функциональные возможности мононуклеарных клеток периферической крови, взятых у здоровых, инфицированных и септических пациентов: одновременное применение с каждым из препаратов снижало выработку цитокинов и фагоцитоз в мононуклеарных



клетках периферической крови (РВМС - Peripheral blood mononuclear cell), выделенных у пациентов с сепсисом, и у здоровых добровольцев, которым одновременно вводили септическую сыворотку. Это открытие еще раз указывает на иммуномодулирующую роль норадреналина, не затрагивая лежащие в его основе механизмы [58]. Также было показано, что нарушение энергетического обмена в клетках иммунной системы лежит в основе иммуносупрессии при септическом шоке и способствует ухудшению исходов у пациентов [59, 60]: как гликолиз, так и окислительное фосфорилирование в циркулирующих моноцитах человека снижаются или подавляются во время терапии норэпинефрином, что потенциально способствует модуляции синтеза цитокинов в моноцитах хозяина [61]. Кроме того, норадреналин снижает синтез активных форм кислорода моноцитами и нейтрофилами-гранулоцитами, которые представляют собой важный механизм бактерицидной активности [62].

### **Катехоламины и сепсис: влияние на проницаемость сосудов и эндотелиальную дисфункцию**

Измененная проницаемость сосудов и эндотелиальная дисфункция являются значительными патофизиологическими изменениями во время сепсиса и часто ассоциируются с повышенной клинической тяжестью и плохим прогнозом [63]: мраморность кожи, изменение оксигенации периферических тканей и изменения в спектральной визуализации подъязычной микроциркуляции с ортогональной поляризацией - это лишь некоторые признаки стойких изменений микроциркуляции, которые при сепсисе часто сопровождаются коррелируют с полиорганной недостаточностью (ПОН) и более высоким риском смертности [64]. Проницаемость сосудов регулируется на эндотелиальном уровне взаимодействиями между кальций-ассоциированными молекулами эндотелиальной адгезии и плотными соединениями [65]. Во время сепсиса липополисахариды и другие молекулы микробного происхождения стимулируют toll-like рецепторы (TLR), активируя внутриклеточные сигнальные пути, опосредуемые NF-κB и протеинкиназой. Следовательно, экспрессируется провоспалительный фенотип эндотелия, характеризующийся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, прокоагулянтных и антифибринолитических факторов и большей экспрессией молекул адгезии (I-CAM, V-CAM). В то же время стимулируется апоптоз эндотелиальных клеток и повреждается гликокаликс, что приводит к изменению проницаемости сосудов и интерстициальному отеку [63-65].



Недавние данные показали *in vitro*, что катехоламины посредством  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренергической стимуляции (но не  $\alpha$ -адренергической стимуляции) могут значительно снижать повышенную проницаемость эндотелия, вызванную липополисахаридами и всеми эндотелиальными агонистами TLR [66]. В экспериментальных условиях эти эффекты катехоламинов наблюдались в широком диапазоне концентраций в крови (0,1–100  $\mu$ M) и проявлялись в течение нескольких минут. Поэтому было выдвинуто предположение, что катехоламины могут восстанавливать взаимодействия с белками эндотелия, снижая проницаемость и способствуя регуляции транскрипции генов, участвующих в функции проницаемости микроциркуляторного русла [67].  $\beta$ -адренергическая стимуляция стабилизирует актиновые филаменты в цитоскелете (посредством белкового пути Gs-cAMP-РКА) и активирует мембраноассоциированную RhoA-киназу, способствуя поддержанию проницаемости сосудов [67, 68]. Если эти экспериментальные данные будут воспроизведены и подтверждены в клинических испытаниях, они будут способствовать раннему применению норадреналина у пациентов с септическим шоком для ограничения частоты и тяжести интерстициального отека, связанного с избытком жидкости, который часто возникает в результате агрессивной ранней инфузионной терапии. И наоборот, катехоламины, по-видимому, не снижают продукцию цитокинов, индуцируемую эндотелиальными агонистами TLR, что позволяет предположить, что их молекулярные механизмы отличаются от тех, которые лежат в основе изменения проницаемости сосудов, индуцируемого теми же агонистами [67, 68].

### **Катехоламины и сепсис: выбор времени и синергия с кортикостероидами**

Кортикостероиды могут быть использованы при лечении септического шока благодаря их хорошо известным противовоспалительным свойствам, которые действуют путем ингибирования ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, ингибируя синтез многих провоспалительных цитокинов, в частности IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , и рецепторы TNF- $\alpha$  1-го и 2-го типов [69]. Кроме того, благодаря своему ингибирующему действию на синтазу оксида азота (NOS) кортикостероиды могут противодействовать NO-опосредованной вазодилатации, вызванной эндотелиальной дисфункцией, характерной для септического шока [70]. Наконец, экзогенные кортикостероиды также используются в качестве терапевтической добавки для противодействия дефициту эндогенных кортикостероидов, вызванному недостаточностью надпочечников, которая



вызывает дальнейшую нестабильность гемодинамики и проявляется у пациентов с септическим шоком [71].

На сегодняшний день роль кортикостероидной терапии остается предметом дискуссий, особенно в отношении ее потенциального негативного влияния на смертность, продолжительность пребывания в стационаре и дозировку вазопрессоров, связанных с ее применением, из-за иммуносупрессии, гипергликемии и гипонатриемии, которые они могут вызвать у этой категории пациентов [72]. Четыре основных клинических испытания по лечению кортикостероидами при септическом шоке показали противоположные результаты. Исследование PROCESS [73] и Annane и соавт. [74] сообщили об общем снижении смертности, в то время как исследования COROTICUS [75] и ADRENAL [76] не подтвердили эти преимущества.

Однако большинство клинических исследований показали, что применение гидрокортизона при септическом шоке связано с более быстрым преодолением шока [69], улучшением гемодинамической стабильности и снижением потребности в катехоламинах [77], что оправдывает его применение у пациентов с сепсисом, получающих вазопрессоры. Причины неоднородности результатов исследований остаются неясными. В исследовании VANISH [78], были идентифицированы две транскриптомные сигнатуры ответа на сепсис (SRSs), связанные с иммунной функцией и исходом сепсиса: было обнаружено, что пациенты с сепсисом с иммунокомпетентным эндотипом SRS2, получавшие кортикостероиды, имели более низкую выживаемость, чем те, кто получал плацебо. Таким образом, эндотип SRS в начале септического шока, по-видимому, влияет на реакцию на кортикостероиды [79]. Однако, Wong и соавт. сообщили о противоположных результатах, как в педиатрической, так и во взрослой популяции, где воздействие гидрокортизона, как правило, ассоциировалось с повышенной смертностью в подгруппе пациентов, идентифицированных как “эндотип А”, что определяется общей репрессией 100 генов, определяющих эндотип, и свидетельствует об относительном подавлении адаптивного иммунитета [80, 81]. Для дальнейшего решения этой проблемы проводится исследование RECORD, целью которого является выявление клинических или биологических подгрупп пациентов с сепсисом, которые имели бы общие признаки, относящиеся к чувствительности к кортикостероидам, и которые могли бы способствовать прогнозированию для будущих исследований и точной терапии септического шока [82]. Согласно современным данным, клинические показания к введению кортикостероидов во время септического



шока зарезервированы для пациентов с нестабильностью гемодинамики после проведения адекватной объемной (инфузионной) реанимации [2, 6]. Несмотря на противоречивые мнения в литературе относительно дозировки, современные рекомендации рекомендуют внутривенное введение гидрокортизона в дозе, эквивалентной 200 мг, в течение 24 часов [6]. Существуют также противоречивые данные относительно сроков начала терапии кортикостероидами при септическом шоке [69]; однако рекомендации Surviving Sepsis Campaign рекомендуют начинать прием кортикостероидов у пациентов с септическим шоком в течение четырех часов после начала вазопрессорной терапии и с дозы норэпинефрина не менее 0,25 мкг/кг/мин [6]. Antrug и соавт. недавно подтвердили преимущества, связанные с ранним началом терапии кортикостероидами (в течение 24 часов после начала шока) при септическом шоке, после проведения адекватной объемной реанимации и во время лечения вазопрессорами в дозировке 0,5–1 мкг/кг/мин в эквиваленте норадrenalина. [69].

## **Заключение**

В нашем обзоре были рассмотрены фармакологические свойства и клинические преимущества катехоламинов в лечении септического шока, в частности их роль в модулировании эндотелиальной дисфункции, проницаемости сосудов и иммунных реакций. Однако мы также обратили внимание на потенциальные побочные эффекты, связанные с введением катехоламинов, такие как рефрактерный к катехоламинам шок и иммуносупрессия. Будущие исследования должны быть направлены на разработку терапевтических стратегий, которые оптимизируют использование катехоламинов и одновременно смягчают эти побочные эффекты. Изучение синергетических подходов с другими вазоактивными и невазоактивными препаратами обещает снизить частоту осложнений и повысить терапевтическую эффективность катехоламинов при септическом шоке. Кроме того, роль персонализированной медицины, включая биомаркеры для индивидуального применения катехоламинов, и изучение дополнительных методов лечения, нацеленных на метаболические и иммунные пути, являются важными областями для дальнейшего изучения. Эти усилия будут иметь решающее значение для совершенствования методов терапии септического шока и улучшения результатов лечения пациентов.



### ***Вклад авторов***

Jacopo Belfiore, Riccardo Taddei и Giandomenico Biancofiore подготовили статью и рис. 1.

### ***Финансирование***

На подготовку этой статьи не было выделено никаких финансовых средств.

### ***Доступность данных***

В ходе текущего исследования наборы данных не создавались и не анализировались.

### ***Конфликт интересов***

Авторы не заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено: 27 сентября 2024 г. Принято: 31 марта 2025 г.

Опубликовано онлайн 3 апреля 2025

### ***Литература***

1. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A (2018) Sepsis and septic shock. *Lancet* 392(10141):75–87
2. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S (2019) Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J* 49(2):160–170
3. Ruslan MA, Baharuddin KA, Noor NM, Yazid MB, Noh AYM, Rahman A (2021) Norepinephrine in septic shock: a systematic review and meta-analysis. *West J Emerg Med* 22(2):196–203
4. Uhel F, van der Poll T (2020) Norepinephrine in septic shock: a mixed blessing. *Am J Respir Crit Care Med* 202(6):788–789
5. Andreis DT, Singer M (2016) Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med* 42:1387–1397
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC et al (2021) Surviving sepsis campaign: international



guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 *Crit Care Med* 49(11):e1063–e1143

7. Belletti A, Azzolini ML, Baldetti L, Landoni G, Franco AL, Zangrillo A (2022) Inotropes and vasopressors use in critical care and perioperative medicine: evidence-based approach. *Gen Reanimatol* 18(5):60–77

8. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS (2004) Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 56(3):331–349

9. Liu Y, Du J, Wang M, Zhang J, Liu C, Li X (2021) Recent progress in quantitatively monitoring vesicular neurotransmitter release and storage with micro/nanoelectrodes. *Front Chem* 11(8):591311

10. Berridge CW, Waterhouse BD (2003) The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev* 42(1):33–84

11. Sara SJ (2009) The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 10(3):211–223

12. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D et al, editors (2001) *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA), Sinauer Associates

13. Benarroch EE (1997) The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 72(7):688–695

14. Guyton AC, Hall JE, Hall ME (2020) *Textbook of Medical Physiology* 14<sup>th</sup> Edition. Elsevier

15. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (2017) *Principles of neural science* 5th Edition, McGraw-Hill Education

16. Bornstein SR, Eisenhofer G, McLaughlin T (2011) Adrenal medullary function: physiology, disease, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 32(4):377–408

17. Annane D, Ouanes-Besbes L, de Backer D, DU B, Gordon AC, Hernández G, et al (2018) A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med*. 44(6):833–846

18. Kalász H, von Euler US (2002) Catecholamine metabolism: an update. *Neurochem Int* 41(4):291–300



19. Gillman PK (2011) Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 107(5):843–884
20. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK MacEwan D (2021) Rang & Dale's Pharmacology 10th Edition, Elsevier
21. Manglik A, Kobilka BK (2017) The role of G protein coupled receptors in the control of neurotransmitter release and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 38(7):574–586
22. Alexander SP, Christopoulos A, Davenport AP, Kelly E, Mathie A, Peters JA and CGTP Collaborators. The concise guide to PHARMACOLOGY 2017/18: G protein-coupled receptors. *British Journal of Pharmacology* 2017;174(S1): S17-S129
23. Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ (2002) Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3(9):639–650
24. Hein P, Michel MC (2007) Signal transduction and regulation: Differences between  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2-, and  $\beta$ 3-adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 374(1):1–29
25. Brodde OE, Michel MC (1999) Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 51(4):651–690
26. Beaulieu JM, Gainetdinov RR (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 63(1):182–217
27. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E (2021) Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol (Paris)* 82(3–4):193–197
28. Karim S, Chahal A, Khanji MY, Petersen SE, Somers VK (2023) Autonomic cardiovascular control in health and disease. *Compr Physiol* 13(2):4493–4511
29. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW (2017) Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. *Circ Res* 121(2):181–195
30. Kurihara S, Fukuda N (2024) Regulation of myocardial contraction as revealed by intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  measurements using aequorin. *J Physiol Sci* 74:12
31. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH (2015) Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol* 7(4):204–214



32. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG (2016) Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacol Rev* 68(2):476–532
33. Terwoord JD, Racine ML, Hearon CM Jr, Luckasen GJ, Dinunno FA (2021) ATP and acetylcholine interact to modulate vascular tone and  $\alpha$ 1- adrenergic vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 131(2):566–657
34. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM (2021) Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev* 101(4):1487–1559
35. Post EH, Vincent JL (2018) Renal autoregulation and blood pressure management in circulatory shock. *Crit Care* 22:81
36. Johnson NP, Gould KL, De Bruyne B (2021) Autoregulation of coronary blood supply in response to demand: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 77(18):2335–2345
37. Guimarães S, Moura D (2001) Vasoconstriction and the  $\alpha$ 1 adrenergic system. *Cardiovasc Res* 51(3):309–319
38. Lelou E, Corlu A, Nessler N, Rauch C, Mallédant Y, Seguin P, Aninat C (2022) The role of catecholamines in pathophysiological liver processes. *Cells* 11(6):1021
39. Raje V, Ahern KW, Martinez BA, Howell NL, Oenarto V, Granade ME et al (2020) Adipocyte lipolysis drives acute stress-induced insulin resistance. *Sci Rep* 10:18166
40. von Känel R, Dimsdale JE (2000) Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 65(6):357–369
41. Matthay ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, Park JJ, Jones C, Leligdowicz A, Hendrickson CM, Callcut RA, Matthay MA, Kornblith LZ (2022) Importance of catecholamine signaling in the development of platelet exhaustion after traumatic injury. *J Thromb Haemost* 20(9):2109–2118
42. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY (2016) Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int* 2016:9060143
43. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hofman M, Mutch NJ, Schöchl H, Hunt BJ, Sauaia A (2021) Trauma-induced coagulopathy *Nat Rev Dis Primers* 7(1):30



44. Gelman S (2022) Using small doses of norepinephrine or phenylephrine during the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 39:571–573
45. Fudim M, Kaye DM, Borlaug BA, Shah SJ, Rich S, Kapur NK, Costanzo MR, Brener MI, Sunagawa K, Burkhof D (2022) Venous tone and stressed blood volume in heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 79(18):1858–1869
46. Vincent JL, De Backer D (2013) Circulatory shock. *N Engl J Med* 369(18):1726–1734
47. Nygaard R, Zou Y, Dror RO, Mildorf TJ, Arlow DH, Manglik A, Pan AC, Liu CW, Fung JJ, Bokoch MP, Thian FS, Kobilka TS, Shaw DE, Mueller L, Prosser RS, Kobilka BK (2013) The dynamic process of  $\beta(2)$ -adrenergic receptor activation. *Cell* 152(3):532–542
48. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG (2018) Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care* 22(1):174
49. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM (2005) Septic shock. *Lancet* 365(9453):63–78
50. Burgdorf A-M, Bucher M, Schumann J (2018) Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res* 46(4):1303–2131
51. Wieruszewski PM, Khanna AK (2022) Vasopressor choice and timing in vasodilatory shock. *Crit Care* 26(1):76
52. Venet F, Monneret G (2018) Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 14(2):121–137
53. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, Sato B, Rasche D, Wilson S et al (2014) Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care* 18:R3
54. Shindo Y, Kondo Y (2016) New therapeutic strategies for sepsis-induced immunosuppression. *Ann Intensive Care* 6(1):96
55. Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, Li L, Cao J, Xu F, Zhou Y, Guan CX, Jin SW, Deng J, Fang XM, Jiang JX, Zeng L (2022) Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res* 9(1):56
56. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D (2020) Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 24(1):239



57. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van Herwaarden AE, Gerretsen J, Schambergen R, Ruth MM, van der Hoeven JG, van Leeuwen H, Pickkers P, Kox M (2020) Norepinephrine dysregulates the immune response and compromises host defense during sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 202(6):830–842
58. Miller M, Melis MJ, Miller JRC, Kleyman A, Shankar-Hari M, Singer M (2024) Antibiotics, sedatives, and catecholamines further compromise sepsis-induced immune suppression in peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 52(4):596–606
59. Preau S, Vodovar D, Jung B, Lancel S, Zafrani L, Flatres A, Oualha M, Voiriot G, Jouan Y, Jofre J, Uhel F, De Prost N, Silva S, Azabou E, Radermacher P (2021) Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care* 11(1):104
60. Liu J, Zhou G, Wang X, Liu D (2022) Metabolic reprogramming consequences of sepsis: adaptations and contradictions. *Cell Mol Life Sci* 79(8):456
61. Singer M, De Santis V (2019) Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms, pathophysiology, and therapeutic opportunities. *Crit Care Clin* 35(2):341–355
62. Thoppil J, Mehta P, Bartels B, Sharma D, Farrar JD (2023) Impact of norepinephrine on immunity and oxidative metabolism in sepsis. *Front Immunol* 14:1271098
63. McMullan RR, McAuley DF, O’Kane CM, Silversides JA (2024) Vascular leak in sepsis: physiological basis and potential therapeutic advances. *Crit Care* 28(1):97
64. Iba T, Maier CL, Helms J, Ferrer R, Thachil J, Levy JH (2024) Managing sepsis and septic shock in an endothelial glycocalyx-friendly way: from the viewpoint of surviving sepsis campaign guidelines. *Ann Intensive Care* 14(1):64
65. Wakasugi R, Suzuki K, Kaneko-Kawano T (2024) Molecular mechanisms regulating vascular endothelial permeability. *Int J Mol Sci* 25(12):6415
66. Jofre J, Lloyd E, Wong E, Chung-Yeh C, Nguyen N, Xu F, Legrand M, Hellman J (2021) Catecholaminergic vasopressors reduce toll-like receptor agonist-induced microvascular endothelial cell permeability but not cytokine production. *Crit Care Med* 49(3):e315–e326
67. López García de Lomana A, Vilhjálmsdóttir AI, McGarrity S, Sigurðardóttir R, Anuforo Ó, Víktorsdóttir AR, Kotronoulas A, Bergmann A, Franzson L, Halldórsson H, Henriksen HH, Wade CE, Johansson PI, Rolfsson Ó (2022) Metabolic response in endothelial cells to



catecholamine stimulation associated with increased vascular permeability. *Int J Mol Sci* 23(6):3162

68. Wehbi VL, Taskén K (2016) Molecular mechanisms for cAMP-mediated immunoregulation in T cells - role of anchored protein kinase a signaling units. *Front Immunol* 7:222

69. Ammar MA, Ammar AA, Wieruszewski PM, Bissell BD, T Long M, Albert L, Khanna AK, Sacha GL (2022) Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock. *Ann Intensive Care* 12(1):47

70. Gibbison B, López-López JA, Higgins JP, Miller T, Angelini GD, Lightman SL, Annane D (2017) Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care* 21(1):78

71. Fowler C, Raouf N, Pastores SM (2023) Sepsis and adrenal insufficiency. *J Intensive Care Med* 38(11):987–996

72. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R, Carcillo JA, Correa R, Drover K, Esper AM, Gershengorn HB, Hammond NE, Jayaprakash N, Menon K, Nazer L, Pitre T, Qasim ZA, Russell JA, Santos AP, Sarwal A, Spencer-Segal J, Tilouche N, Annane D, Pastores SM (2024) 2024 focused update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 52(5):e219–e233

73. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al (2018) CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 378(9):809–818

74. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288(7):862–871

75. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al (2008) CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(2):111–24

76. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al (2018) ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society



clinical trials group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378(9):797–808

77. Jochheim L, Jochheim D, Habenicht L, Herner A, Ulrich J, Wiessner J, Heilmaier M, Rasch S, Schmid M, Lahmer T, Mayr U (2023) Adjunctive hydrocortisone improves hemodynamics in critically ill patients with septic shock: an observational study using transpulmonary thermodilution. *J Intensive Care Med* 38(8):717–726

78. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316:509–518

79. Antcliffe DB, Burnham KL, Al-Beidh F, Santhakumaran S, Brett SJ, Hinds CJ, Ashby D, Knight JC, Gordon AC (2019) Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids. From the VANISH Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 199(8):980–986

80. Wong HR, Hart KW, Lindsell CJ, Sweeney TE (2021) External corroboration that corticosteroids may be harmful to septic shock endotype A patients. *Crit Care Med* 49(1):e98–e101

81. Wong HR, Atkinson SJ, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, Weiss SL, Fitzgerald JC, Checchia PA, Meyer K, Quasney M, Hall M, Gedeit R, Freishtat RJ, Nowak J, Raj SS, Gertz S, Lindsell CJ (2016) Combining prognostic and predictive enrichment strategies to identify children with septic shock responsive to corticosteroids. *Crit Care Med* 44:e1000-1003

82. Fleuriet J, Heming N, Meziani F, Reignier J, Declercq PL, Mercier E, Muller G, Colin G, Monnet X, Robine A, Siami S, Uhel F, Quenot JP, Plantefevre G, Badie J, Schneider F, Cerf C, Troché G, Monchi M, Mira JP, Francois B, Chevret S, Annane D (2023) Rapid rECognition of CORTicosteRoiD resistant or sensitive Sepsis (RECORDS): study protocol for a multicentre, placebocontrolled, biomarker-guided, adaptive Bayesian design basket trial. *BMJ Open* 13:e066496