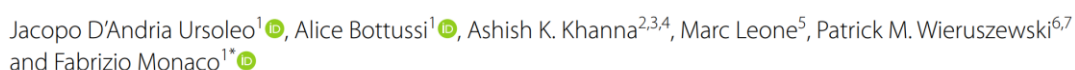


Norepinephrine pharmacolexicology: a chronological review of dose reporting and the implications of salt formulations



Фармаколексикология **норэпинефрина:**
хронологический анализ данных о дозировке и
влиянии различных солевых форм препарата.

Перевод С. П. Орловой



Фармаколексикология норэпинефрина: хронологический анализ данных о дозировке и влиянии различных солевых форм препарата.

Jacopo D'Andria Ursoleo¹, Alice Bottussi¹, Ashish K. Khanna^{2,3,4}, Marc Leone⁵, Patrick M. Wieruszewski^{6,7} and Fabrizio Monaco^{1*}

* Для корреспонденции: monaco.fabrizio@hsr.it

¹ Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, научно-исследовательского клинического института IRCCS Сан-Раффаэле, Милан, Италия. Полная информация об авторах приведена в конце статьи. Jacopo D'Andria Ursoleo и Alice Bottussi внесли равный вклад в работу и являются соавторами первой степени.

Аннотация

Неопределённость в указании доз норэпинефрина, обусловленная вариативностью маркировки препаратов (связанной с особенностями солевых форм), создаёт существенные трудности для клинической практики и научных исследований что потенциально приводит к нарушению сопоставимости данных между различными исследованиями. Цель данного обзора — обобщить хронологию имеющихся публикаций, посвящённых проблеме солевых форм норэпинефрина и указания их доз. Был проведён систематический поиск в базах данных PubMed/MEDLINE, EMBASE и Google Scholar с целью выявления релевантных исследований, посвящённых: вариативности солевых форм норэпинефрина и практике их маркировки, эволюции фармакологических представлений о препарате, последним изменениям в предлагаемых клинических рекомендациях. Отобранные исследования сначала обобщили в виде связного описания, а затем расположили в хронологическом порядке, чтобы показать, как менялись выводы с течением времени. Это помогло понять, к чему приводит разночтение в дозировках, и наметить пути к единому стандарту указания доз норэпинефрина в мировой практике. Инициативы на национальном уровне, например Политика США по регулированию содержания соли (United States Salt Policy) и французская модель реализации, предлагают системный подход к гармонизации. Единообразие в документировании доз норэпинефрина на



глобальном уровне имеет критическое значение для корректного проектирования клинических испытаний, верного интерпретирования обобщённых данных исследований и эффективного применения научных выводов в медицинской практике.

Ключевые слова: норэпинефрин/норадреналин, безопасность пациента, фармакология, методы исследования, солевая форма (лекарственного средства)

Введение

Норэпинефрин является наиболее часто используемым вазопрессором, и международные рекомендации предлагают его в качестве средства первой линии при лечении септического шока [1, 2]. С физико-химической точки зрения молекула норэпинефрина характеризуется низкой растворимостью в воде и спирте, но высокой растворимостью в кислых растворах [3]. Таким образом, молекулярный норэпинефрин (т.е. его “базовая” форма) подвергается химической обработке и имеется в продаже только в виде соединений, сопряженных с солью, включая тартрат, битартрат, гемитартрат, гидрохлорид и малеат норэпинефрина [4]. Эти манипуляции необходимы для обеспечения молекулярной стабильности, ее абсорбции и растворимости соединения в воде, что позволяет осуществлять внутривенное введение и оптимизировать доставку лекарственного средства [5].

Однако солевые формы требуют учёта важного аспекта, сама соль увеличивает общий вес готового продукта (т.е. общая масса препарата = масса молекулы основания + масса молекулы соли). Что касается норэпинефрина, то его коммерчески доступные продукты (например, тартрат норэпинефрина) обладают большей *общей* молекулярной массой, чем одна чистая молекула норэпинефрина. Это приводит к увеличению массы на единицу объёма при выражении в форме солевого соединения (табл. 1) [3]. Следовательно, в ряде стран концентрация норэпинефрина (масса на объём), указанная на этикетке препарата, отражает концентрацию солевой формы, а не биоактивной молекулы норэпинефрина [5]. К тому же, во всем мире существует общая



недостаточная осведомленность об используемых препаратах, что, вероятно, способствует неоднозначности описания дозировок норадреналина в литературе [3, 6, 7].

Сложности, которые солевые составы накладывают на вводимые дозы норадреналина, представляют большой риск для ухода за пациентами и проведения исследований. Точное определение дозы имеет решающее значение для количественной оценки прогноза, информативной интерпретации результатов, обобщения фактических данных, разработки и проведения клинических испытаний и применения результатов, основанных на полученных данных, в повседневной практике. Таким образом, целью данного обзора было оценить хронологию появления проблем, связанных с соевыми формами норэпинефрина, в медицинской литературе (рис. 1). Кроме того, мы намерены показать, как эти вопросы отражаются на уходе за пациентами и научных исследованиях, а также предложить подходы, которые можно применить для унификации отчетности о дозах норадреналина на глобальном уровне (рис. 2).

Ключевой вывод

Физико-химические особенности норэпинефрина, требующие его выпуска в форме солевого соединения, привели к несогласованности маркировки препаратов на глобальном уровне, что стало причиной расхождений в указании доз. Национальные стратегии в сочетании с локальными инициативами учреждений (например, в США, Франции и Великобритании) служат показательными примерами для глобальной гармонизации отчетности по дозировкам норэпинефрина.

Методология исследования.

Данный обзор выполнен в соответствии с рекомендациями Шкалы оценки описательных обзорных статей (SANRA) для обеспечения методологической точности [8]. Основным исследовательский вопрос был



структурирован в соответствии с методикой SPIDER [9] (Sample, Phenomenon of Interest, Design (методология и структура исследования), Evaluation и Research type; в рус. — Выборка, Предмет интереса, Дизайн, Оценка и Тип исследования). Поднимались вопросы: как в опубликованной литературе учитывались различия в рецептурах солевой формы норадреналина и методах маркировки, и как это повлияло на интерпретацию дозировки препарата, сопоставимость клинических данных и рекомендации в руководствах.

Для сбора данных, соответствующих заданной теме, был проведен всесторонний поиск литературы в онлайн-базах данных PubMed/MEDLINE, Embase и Google Scholar. Дополнительные источники были выявлены путём анализа списков литературы ключевых статей с применением методов обратного и прямого «снежного кома», а также посредством консультаций с экспертами в данной области. В стратегии поиска использовались релевантные ключевые слова: «норадреналин» (*noradrenaline*), «норэпинефрин» (*norepinephrine*), «основание норэпинефрина» (*norepinephrine base*), «соль норэпинефрина» (*norepinephrine salt*), — в комбинации со специфическими терминами: «тартрат» (*tartrate*), «битартрат» (*bitartrate*), «гидрохлорид» (*hydrochloride*), «гемитартрат» (*hemitartrate*).

Для выявления и удаления дубликатов использовалась программа EndNote X9 (Clarivate Analytics). Полученные исследования были загружены в Rayyan и независимо оценены обоими исследователями на предмет возможного совпадения на этапе анализа заголовков и аннотаций на предмет потенциального включения в обзор [10]. Обзор литературы и отбор соответствующих исследований были проведены двумя опытными исследователями (JDU и AB). В случае возникновения проблем или разногласий привлекался третий исследователь (FM) для обеспечения взаимоприемлемого решения и устранения любых расхождений. Схема процесса отбора исследований, иллюстрирующая все этапы, представлена в дополнительных материалах (Supplementary Material, Supplementary Figure S1). Включенная литература (таблица 2) была обобщена в описательном формате и впоследствии упорядочена в хронологическом порядке, чтобы проследить развитие результатов с течением времени. Были выделены



ключевые особенности отобранных исследований, при этом особое внимание было уделено исследованиям, касающимся последних изменений в отчетности о дозах норадринефрина, эволюции понимания фармакологии и предлагаемых методических рекомендаций.

Таблица 1. Составы солей норадреналина, структура, молекулярная масса и эквивалентность основанию норадреналина [24]

Состав вещества (рецептура)	Строение вещества	Молекулярная масса (г/моль)	Количество соли в составе, эквивалентное 1 мг базового норадреналина (мг)
норадреналина тартрат	$C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$	337	2
норадреналина битартрат (безводный)	$C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$	319	1.89
норадреналина гидрохлорид	$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$	206	1.22
основание норадреналина	$C_8H_{11}NO_3$	169	1

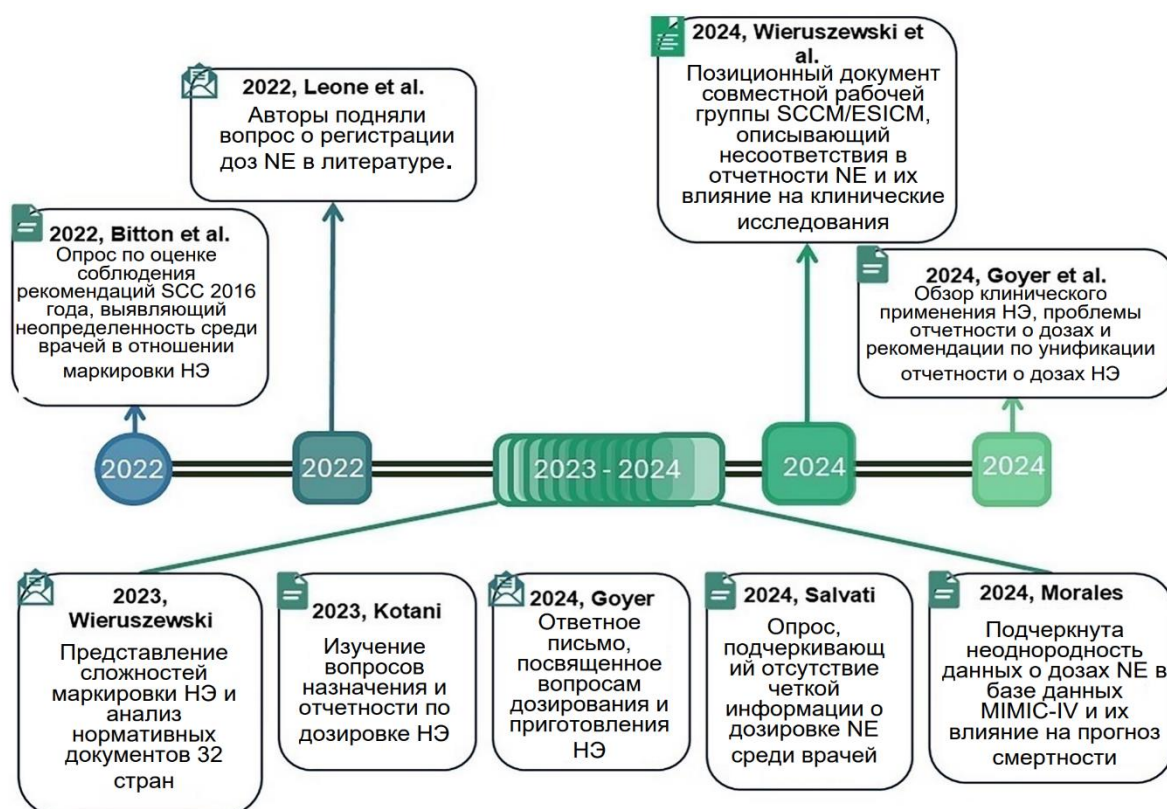


Рисунок 1 Временная шкала, иллюстрирующая хронологическую эволюцию массива литературы, исследующей проблему определения дозы норадреналина, и охватывающая наиболее актуальные публикации. ESICM - Европейское общество интенсивной терапии; SCCM - общество интенсивной терапии.



Формы солей норадреналина и учет доз: прослеживание истоков проблемы.

Опасения, связанные с учетом дозировки норадреналина, были официально озвучены Leone и соавторами [5] в 2022 году, - вскоре после публикации опроса ESICM [6], посвященного изучению соблюдения рекомендаций *Surviving Sepsis Campaign* 2016 года [11]. В данном сообщении, тартрат норадреналина был определен как наиболее часто используемый препарат как в Северной Америке, так и в Европе. Кроме того, это подчеркнуло ключевой момент регулирования: если маркировка продукции в Северной Америке неизменно отражала концентрацию норадреналина (основы), то практика маркировки в Европе отличалась. В инструкциях по применению препарат указывался либо как тартрат норадреналина, либо как его основание, либо содержались оба обозначения. Авторы утверждали что такая гетерогенность могла создать потенциальную возможность для путаницы в следующих аспектах: дозирование – возможны ошибки или неточности при определении правильной дозы лекарственного средства или другого активного вещества, отчетность – могут возникнуть сложности с корректной фиксацией и интерпретацией полученных данных, межучрежденские сравнения – трудности при сопоставлении результатов исследований или клинических данных между разными медицинскими учреждениями.

Такие несоответствия в выражении дозы не являются незначительными, поскольку они могут напрямую повлиять на реализацию руководств по лечению септического шока, включая усиление гемодинамической поддержки. Более того, критическим пациентам может потребоваться применение нескольких вазопрессоров (например норадреналина, вазопрессина, ангиотензина II), причём все они характеризуются различными фармакологическими профилями и эффектами [12]. Для обеспечения сопоставимости данных между различными исследованиями и группами пациентов были разработаны системы оценки эквивалентности вазопрессоров. Такие показатели, как вазоактивно-инотропный индекс [13] и несколько шкал эквивалентности норадреналина [14], разрабатывались на протяжении многих лет с целью стандартизации количественной оценки



нагрузки вазопрессоров путем преобразования доз различных вазопрессоров в общий эталонный препарат (например, норадреналин) [13].

Более того, унификация системы регистрации и документирования применяемых доз имеет важное значение для точного определения таких индексов, как шкала оценки последовательной органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA). Важно отметить, что к сердечно-сосудистому компоненту шкалы SOFA добавляется один балл, когда доза норэпинефрина превышает 0,1 мкг/кг/мин — это пороговое значение, которое требует точного понимания того, относится ли назначенная и введенная доза к основной или солевой форме препарата [3]. (Примечание: Разница между базовой и солевой формой важна, поскольку она может влиять на фактическую дозу активного вещества, поступающего в организм пациента, что критично для точной оценки по шкале SOFA.)

Тем не менее, исследователям и клиницистам не было ясно, относятся ли существующие руководства и шкалы эквивалентности вазоактивных препаратов к базовой форме норадреналина или к его солевой форме [13].



Рисунок 2 Рис. 2. Коммерческая этикетка битартрата норэпинефрина, доступного в США, с информацией о соответствии базовой форме (Levophed, Hospira)

Важные элементы этикетки лекарственного препарата:

- Levophed — торговое название препарата норэпинефрина
- Hospira — производитель препарата
- Битартрат норэпинефрина — солевая форма препарата
- Эквивалентность базовой форме — соотношение между солевой и чистой формой активного вещества.



Значение для повседневной клинической практики

Примечательно, что проблема несогласованного учёта доз норадреналина ранее уже была выявлена, однако часто оставалась без должного внимания. Исследование 2021 года, оценивающее соблюдение рекомендаций Surviving Sepsis Campaign 2016 года, показало, что половина опрошенных (все они были членами Европейского общества интенсивной терапии — ESICM) не знали, какая именно форма норадреналина используется в их медицинских учреждениях. Более того, половина опрошенных не знала, в каких единицах измеряется доза норадреналина — в пересчёте на активное основание или на солевое соединение [6].

Вслед за работой Leone и соавт. [5], которая вызвала новый всплеск интереса к данной проблеме, итальянское национальное исследование 2024 года под руководством Сальвати предоставило дополнительные данные по этому вопросу. Среди 106 участвующих в исследовании медицинских специалистов 53% считали, что рекомендуемые в руководствах дозы относятся к соли норадреналина, 23% — к его основанию, а оставшиеся 24 % либо не были уверены, либо не знали, какая форма препарата используется. Кроме того, при решении смоделированной задачи по расчёту дозы 81 % участников дали неверные ответы, ориентируясь на солевую форму препарата, а не на активное основание [7].

В рамках сопутствующего исследования Morales с соавторами проанализировали, каким образом несоответствия в дозировании могут оказывать влияние на точность прогнозирования летального исхода у пациентов с септическим шоком. Ретроспективный анализ 4086 пациентов с септическим шоком на основе базы данных MIMIC-IV — где доза норэпинефрина указывалась в пересчёте на активное основание — показал: при пересчёте этих доз в эквиваленты соли с использованием заранее определённых коэффициентов конверсии, точность и согласованность моделей прогнозирования летальности существенно снижались. Примечательно, что расхождение в прогностической валидности постепенно увеличивалось в зависимости от дозы препарата [15].

Эти результаты подчёркивают клиническую значимость стандартизированной регистрации доз норадреналина. Неправильная



интерпретация единиц дозировки может нарушать процесс принятия терапевтических решений, задерживать проведение соответствующих вмешательств в соответствии с актуальными рекомендациями, а также ухудшать коммуникацию и согласованность между заинтересованными сторонами, включая медсестёр, врачей и фармацевтов[15].

Таблица

2

Схематический обзор отобранной литературы, посвящённой вопросу регистрации доз норадреналина

Автор, год [Источники]	Тип публикации	Журнал	Резюме основного содержания
Bitton [6]	Оригинальная статья	<i>Journal of Critical Care</i>	-В данном исследовании авторы провели оценку соблюдения руководящих принципов SSC (Surviving Sepsis Campaign) 2016 года среди практикующих врачей отделений интенсивной терапии. -Результаты анализа 820 анкет показали, что наиболее строго соблюдаемой рекомендацией стало использование норадреналина в качестве вазопрессора первой линии. Однако исследование выявило существенное регуляторное несоответствие в маркировке норадреналина.
Leone [5]	Корреспонденция	<i>Intensive Care Medicine</i>	В данной переписке авторы подняли проблему несогласованности в отчётах о дозировках норадреналина в научной литературе и медицинских записях. Это связано с различными вариантами коммерческой маркировки препарата и различиями в эквивалентности солевых форм к базовой форме норадреналина.
Mongardon [20]	Корреспонденция	<i>Critical Care</i>	-Данное письмо представляет собой ответ на редакционную статью Kotani и соавторов, в которой было предложено уравнение для сравнения вазопрессорных эффектов нескольких вазопрессорных препаратов. -Mongardon и соавторы обратили внимание на проблему отчётности о дозировках норадреналина и возможное влияние этого фактора на расчёт эквивалентов норадреналина.
Kotani [4]	Корреспонденция	<i>Critical Care</i>	Данное ответное письмо дополняет исследование Mongardon и соавторов, ещё раз акцентируя внимание на проблемах, связанных с отчётностью о дозировках норадреналина. В письме также даётся дополнительное разъяснение концепции, согласно которой норадреналин не выпускается в базовой форме, а производится в виде солевых форм с различными коэффициентами пересчёта.
Wieruszewski [25]	Корреспонденция	<i>Intensive Care Medicine</i>	-Данное ответное письмо представляет анализ информации о маркировке препаратов норадреналина и подчёркивает последствия неверной интерпретации фактической дозы доставки норадреналина, вызванные несоответствиями в маркировке продукции.



			-автором был проведен анализ электронных регистров 32 стран Северной Америки, Европы и Австралии, в результате которого было выявлено 97 технических листов для препаратов норадреналина. В ходе исследования установлено, что в Италии, Франции, на Мальте и в Португалии содержание норадреналина на упаковке указывается в форме солей, а не в базовой форме.
Leone [26]	Корреспонденция	<i>Intensive Care Medicine</i>	В данной корреспонденции группа «Right N.E. Dose Group» отвечает на исследование Wieruszewski. Авторы детально описывают влияние несогласованности в отчетности о дозах норадреналина (NE) на: -клинические оценочные шкалы (в частности, SOFA); -достоверность исследовательских данных.
Salvati [27]	Корреспонденция	<i>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</i>	Ответ на переписку авторов Wieruszewski и соавт. В своём ответе авторы разъясняют подразумеваемое значение термина «концентрация» и подчёркивают, что безводная форма тартрата норэпинефрина (NE tartrate) в данном контексте не имеет значения.
Kotani [28]	Редакционная статья	<i>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</i>	Редакционная статья: за единую систему указания доз норэпинефрина В статье проанализированы системные сложности, возникающие при назначении, трактовке и документировании доз норэпинефрина. Обосновывается необходимость указывать дозы NE исключительно в пересчёте на основание — это упростит клинические решения и повысит сопоставимость данных в исследованиях.
Kattan [29]	Редакционная статья	<i>Intensive Care Medicine</i>	Редакционная статья: норэпинефрин в интенсивной терапии — базовые принципы. Обзор фармакологических свойств, подходов к дозированию (с учётом различных солевых форм) и рекомендаций руководств по применению NE у критически больных.
Goyer [30]	Корреспонденция	<i>Intensive Care Medicine</i>	Ответное письмо к Kattan et al. В письме детально рассматриваются проблемы, связанные с оформлением доз норэпинефрина и его приготовлением. Авторы выступают за унификацию способов указания доз NE в клинической и научной документации.
Kattan [31]	Корреспонденция	<i>Intensive Care Medicine</i>	Письмо с разъяснением позиции авторов. Авторы обосновывают сохранение в своей редакционной статье исходных дозировок, предложенных в цитируемых работах. Они подчёркивают важность учёта стабильности лекарственных форм норэпинефрина (NE) и соглашаются с тем, что существует острая необходимость в унификации способов указания доз NE.
Wieruszewski [32]	Корреспонденция	<i>Intensive Care Medicine</i>	Письмо в ответ на работу Kattan и соавт. Обсуждается фармакологическая активность форм NE. Уточняется: формы NE не различаются по активности, но требуют разных



			коэффициентов пересчёта на содержание его основания.
Ibarra-Estrada [33]	Корреспонденция	<i>Intensive Care Medicine</i>	В ответ на замечания Wieruszewski авторы разъяснили трактовку термина «potency», что означает «фармакологическая активность», и согласились с необходимостью срочно стандартизировать указание доз NE.
Wieruszewski [34]	Корреспонденция	<i>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</i>	Письмо в ответ на работу Kotani и соавт. Обсуждается разница между концентрацией NE в готовых препаратах (различается у разных производителей) и весовым соотношением солевых форм к основанию NE (не зависящим от объёма раствора).
Salvati [7]	Оригинальная статья	<i>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</i>	- Национальное исследование с участием 106 респондентов из 54 больниц Италии. - По мнению 53 % опрошенных, дозы норэпинефрина в клинических рекомендациях приводятся в солевой форме; 23 % полагали, что в форме основания. Оставшиеся 24 % затруднились с ответом или не располагали такими знаниями. - При моделировании расчёта дозы ошибка была допущена в 81 % случаев.
Morales [15]	Краткий отчёт	<i>Critical Care</i>	В ходе ретроспективного анализа 4 086 случаев из базы MIMIC-IV обнаружена разнородность в указании доз NE. Данный фактор значительно снизил достоверность прогнозов летальности у больных септическим шоком.
Wieruszewski [3]	Позиционный документ	<i>Critical Care Medicine</i>	Позиционный документ совместной рабочей группы Общества критической медицины (SCCM) и Европейского общества интенсивной медицины (ESICM). В документе раскрыт масштаб вариаций в формулировках доз норэпинефрина и их влияние на клиническую практику и научные исследования. Рабочая группа рекомендует перейти на унифицированное указание доз NE в пересчёте на его основание.
Salvati [35]	Корреспонденция	<i>Critical Care Medicine</i>	Ответное письмо на Позиционный документ: в котором подчёркивается, что термины «битартрат норэпинефрина» и «тарtrat норэпинефрина» допустимо использовать как взаимозаменяемые. Оба обозначают моногидрат соли норэпинефрина.
Goyer [18]	Техническая записка	<i>Anesthesia Critical Care and Pain Medicine</i>	В данной исследовательской статье авторы представили углублённый обзор клинического применения норэпинефрина, проблем оформления доз и обобщили рекомендации по унификации и гармонизации на национальном уровне указания дозировок норэпинефрина.
Wieruszewski [36]	Корреспонденция	<i>Critical Care Medicine</i>	Ответ на переписку Salvati и соавт. В письме разъясняется решение ссылаться в Позиционном документе на безводную форму битартрата норэпинефрина. Дополнительно подчёркивается необходимость указания доз норэпинефрина в пересчёте на его основание.



Позиционный документ 2024 года: ключевые выводы.

В связи с растущим признанием неопределённостей в отчётности о дозах норадреналина и с учётом растущей потребности в глобальной унификации, совместная рабочая группа SCCM и ESICM опубликовала в апреле 2024 года позиционный документ, посвящённый этой проблеме [3].

Этот консенсусный документ был разработан многопрофильной группой клиницистов и исследователей, обладающих глубокими профессиональными знаниями в области лечения шока и вазопрессорной терапии. Рабочая группа стремилась предоставить всеобъемлющий обзор всех доступных форм солей норадреналина, проанализировать влияние на клиническую практику и исследования, разработать стандартизированные рекомендации для: медицинских учреждений, регулирующих органов, фармацевтической промышленности, клинических исследователей.

В документе выделены несколько критических последствий некорректного учёта доз норадреналина, включая:

- нарушение процесса разработки и валидации систем оценки клинической тяжести состояния пациентов;
- появление неоднородности данных между различными исследовательскими центрами или источниками информации в клинических исследованиях;
- систематические расхождения в результатах рандомизированных контролируемых исследований, что может негативно влиять на сопоставимость исследований и затруднять интерпретацию полученных результатов [3].

Наиболее важно то, что рабочая группа подчеркнула острую необходимость в глобально признанном стандарте маркировки, применения и учёта доз лекарственных форм норадреналина.

Для решения этих проблем было предложено шесть пунктов (рис. 3), а именно:

- Принять норэпинефрин в форме активного основания в качестве глобального стандарта дозирования норэпинефрина во всех клинических условиях.
- Внедрить единую глобальную политику в рамках больничных формуляров и аптечных регламентов.



-Фиксировать в медицинской документации, системах выдачи препаратов и инфузионных насосах норэпинефрин, исключительно, как норадреналин в форме основания.

-Требовать от всех научных публикаций чёткого указания используемой формы норэпинефрина и, что более важно, сообщать дозы в форме активного основания норэпинефрина.

-Чётко маркировать флаконы с препаратами, указывая конкретные формы норэпинефрина.

-Срочно стандартизировать маркировку и отчётность по формам норэпинефрина в различных юрисдикциях и клинических учреждениях.

Учитывая клинические, организационные и научные последствия вариабельности дозирования, своевременное внедрение этих рекомендаций не только оправдано, но и крайне необходимо.

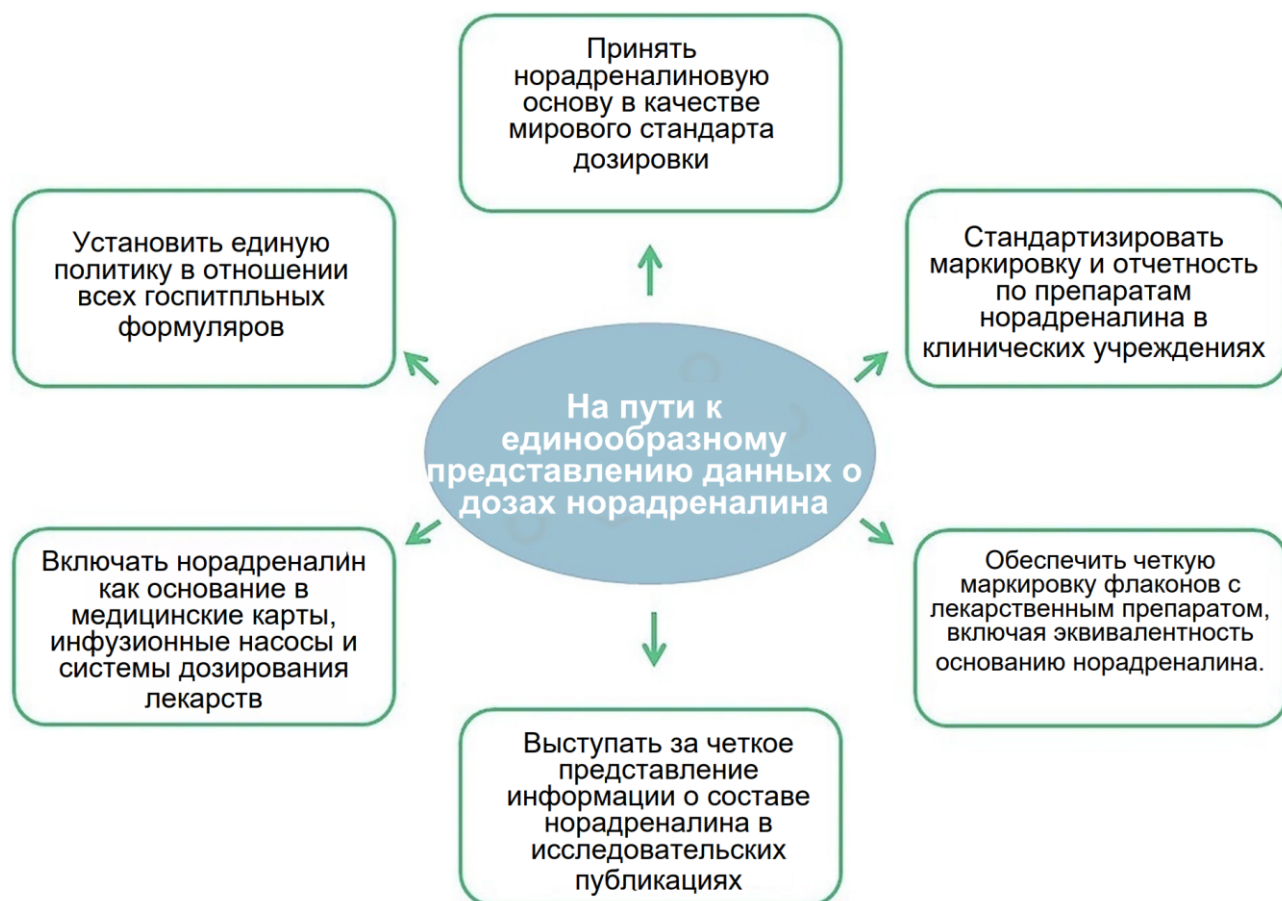


Рис. 3. Наглядное резюме практических рекомендаций по унификации учёта доз норадреналина в клинической практике и научных публикациях, разработанных Объединённой рабочей группой SCCM и ESICM. Источник: адаптировано из работы Wieruszewski et al.[3].



Национальные стратегии

Вероятно, вопрос о регистрации дозы норадреналина лучше всего решать на более раннем этапе процесса производства продукта, а именно — на уровне производства. Поскольку введение основания норадреналина внутривенно человеку физически невозможно, применение его солей неизбежно, однако устранить расхождения можно за счёт совершенствования практик маркировки.

Например, в 2013 году Фармакопея США (United States Pharmacopeia) опубликовала монографию «Политика наименования солей лекарственных веществ в лекарственных препаратах и составных лекарственных формах» (Monograph Naming Policy for Salt Drug Substances in Drug Products and Compounded Preparations) — так называемую «Политику в отношении солей» (*Salt Policy*) в главе <1121> [16]. Позднее, в 2015 году, это положение было внедрено Управлением по санитарному надзору за продуктами и лекарствами США (United States Food and Drug Administration) в виде руководства для фармацевтической отрасли [17]. Эта политика устанавливает стандарты для лекарственных препаратов, производимых в виде солевых форм, согласно которым на маркировке упаковки должно указываться только название активного лекарственного вещества (то есть молекулярной или базовой формы), например, «норадреналин» вместо «битартрата норадреналина». Более того, в документе указано, что концентрация действующего вещества на маркировке должна указываться для активной формы лекарственного средства (например, «1 мг норадреналина» вместо «2 мг битартрата норадреналина»). Наконец, политика уточняет, что полное название препарата с указанием солевой формы и концентрации действующего вещества должно присутствовать в других разделах маркировки продукта или в технической информации о препарате.

Недавно, группа французских клиницистов и фармацевтов под руководством Goyer, опубликовала статью, в которой выступает за национальное внедрение рекомендаций Рабочей группы SCCM/ESICM [18]. Во Франции норадреналин доступен в продаже исключительно в форме тартратной соли, и на промышленных этикетках чаще всего указывается содержание продукта именно в терминах солевой формы. Однако



соответствующее содержание основания норадреналина часто не раскрывается чётко, что приводит к неоднозначности в клинической документации и отчётности исследований. Эта неясность отражена во многих крупных публикациях [5, 19, 20], в которых часто не указывается явно, относится ли дозировка к солевой форме или к форме основания. Данные упущения могут стать причиной некорректной интерпретации результатов исследования, тем самым снижая надёжность клинических методов, разработанных на основе полученных данных.

Французские авторы особо отметили важность приведения национальных практик в соответствие с основными рекомендациями документа — а именно, необходимость указания дозировки норадреналина исключительно в пересчёте на основание норадреналина, особенно в тех странах, где норадреналин часто указывается в виде его конъюгированной соли (например, Франция, Италия, Мальта) [18].

Тем не менее, подобные изменения в клинической практике сопряжены с определёнными рисками и требуют тщательного рассмотрения и планирования для максимально плавного внедрения в повседневную клиническую практику, что позволит избежать появления и наложения новых угроз безопасности пациентов. Ошибки при назначении, дозировании, разведении, введении или документировании норадреналина — особенно в переходный период — фактически несут риск серьёзных последствий для пациентов. Усугубляет проблему то, что многие практикующие врачи не знают о конкретной форме препарата, используемой в их учреждениях, что ещё больше усложняет безопасное применение [18].

Для решения этих проблем был предложен поэтапный подход. Это включает создание специализированной многопрофильной экспертной группы, в состав которой входят врачи, фармацевты и медсёстры, работающие в отделениях интенсивной терапии, операционных и отделениях неотложной помощи, оказывающие помощь как взрослым, так и педиатрическим пациентам. Данная инициатива начнётся с процесса стандартизации на уровне учреждения в отношении назначения и введения норадреналина. Будут разработаны вспомогательные инструменты для снижения риска ошибок, в том числе: предварительно заполненные электронные бланки назначений;



интеллектуальные инфузионные системы; заранее распечатанные этикетки для приготовленных на отделении шприцев или инфузионных мешков.

Эти этикетки будут содержать информацию о норадреналине в базовой форме и его эквивалентность той форме соли норадреналина, которая используется в данном медицинском учреждении. Широкое распространение образовательных материалов и вспомогательных инструментов должно сопровождать и дополнять эти усилия. Например, в 2014 году в Соединённом Королевстве были предприняты усилия по унификации практики маркировки дексаметазона, чтобы избежать непреднамеренных ошибок дозирования из-за случайного использования информации о содержании солей при расчёте дозировки. При изменении состава препарата и обновлении маркировки упаковки были предприняты следующие меры: направлены информационные письма медицинским специалистам, обновлена техническая информация о продукте, обновлены инструкции для пациентов, выпущены новые карточки с информацией о дозировке для обновлённой продукции [21, 22]. На институциональном уровне для персонала были организованы информационные мероприятия, на которых освещались внесённые изменения, клиницистам напоминалось о том, что Британский национальный формуляр (BNF) рекомендует использовать базовую форму дексаметазона при определении дозировки для назначения [23, 24].

Подобный структурированный и основанный на сотрудничестве подход направлен на повышение осведомлённости медицинских работников и соответствующих заинтересованных сторон о формах норэпинефрина, возможное глобальное внедрение, поскольку такой подход может способствовать плавному переходу от дозирования на основе солей к дозированию на основе чистой субстанции и, в конечном итоге улучшение безопасности, согласованности и сопоставимости на национальном и мировом уровнях.

Выводы

Расхождения, возникающие при использовании дозировок солей норадреналина и при несогласованной маркировке, связаны со следующими проблемами: вариабельность результатов исследований; ошибки в



дозировании и назначении препаратов; ограниченная сопоставимость вазопрессорной поддержки между группами пациентов. Внедрение рекомендаций международных обществ по стандартизации использования норадреналина в форме основания в качестве стандарта отчётности о дозировках требует: скоординированных усилий; значительных ресурсов; участия клиницистов, фармацевтов, регулирующих органов и медицинских учреждений; тщательного планирования; широкого вовлечения заинтересованных сторон для обеспечения безопасности и согласованности. В этом контексте политика US FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) обеспечивает нормативную базу, а французская поэтапная модель внедрения представляет собой прагматичный шаблон для применения странами и учреждениями. Опыт Великобритании в отношении дексаметазона, может служить аналогичным примером активных регуляторных мер и местных институциональных гарантий для обеспечения плавного перехода на новые стандарты.

Дополнительная информация

Онлайн-версия содержит дополнительные материалы, доступные по ссылке: <https://doi.org/10.1007/s00134-025-08053-2>.

Сведения об авторах

¹Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ²Department of Anesthesiology, Section on Critical Care Medicine, Atrium Health Wake Forest Baptist Medical Center, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, USA. ³Perioperative Outcomes and Informatics Collaborative, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, USA. ⁴Outcomes Research Consortium, Houston, USA. ⁵Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Nord Hospital, Assistance Publique Hôpitaux Universitaires de Marseille, Aix Marseille University, Marseille, France. ⁶Department of Anesthesiology, Mayo Clinic, Rochester, USA. ⁷Department of Pharmacy, Mayo Clinic, Rochester, USA.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Edoardo Mongardini (Университет Вита-Салюте Сан-Раффаэле) за помощь в разработке рисунка 1.

Вклад авторов

Jacopo D'Andria Ursoleo: концептуализация, научное руководство, проведение исследования, разработка методологии, рецензирование и редактирование текста.



Alice Bottussi: концептуализация, проведение исследования, курирование данных, подготовка первоначального варианта текста.

Ashish K. Khanna: проведение исследования, курирование данных, рецензирование и редактирование текста.

Marc Leone: проведение исследования, курирование данных, рецензирование и редактирование текста.

Patrick M. Wieruszewski: научное руководство, проведение исследования, разработка методологии, курирование данных, рецензирование и редактирование текста.

Fabrizio Monaco: научное руководство, разработка методологии, рецензирование и редактирование текста.

Все авторы ознакомились с финальным вариантом рукописи и утвердили его.

Издательское примечание

Springer Nature сохраняет нейтральную позицию в отношении территориальных претензий, касающихся опубликованных карт и институциональной принадлежности.

Springer Nature или её лицензиар (например, научное общество или другой партнёр) обладает исключительными правами на данную статью согласно издательскому соглашению с автором (авторами) или другими правообладателями. Самоархивирование принятой к публикации рукописи данной статьи регулируется исключительно условиями указанного издательского соглашения и применимым законодательством.

Список литературы:

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al (2021) Surviving sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med 49:e1063–e1143. [https:// doi. org/ 10. 1097/ CCM. 00000 00000 005337](https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005337)
2. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D et al (2019) Current use of vasopressors in septic shock. Ann Intensive Care 9:20. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13613- 019- 0498-7](https://doi.org/10.1186/s13613-019-0498-7)
3. Wieruszewski PM, Leone M, Kaas-Hansen BS et al (2024) Position paper on the reporting of norepinephrine formulations in critical care from the society of critical care medicine and European Society of Intensive Care Medicine Joint Task Force. Crit Care Med 52:521–530. [https:// doi. org/ 10. 1097/ CCM. 00000 00000 006176](https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000006176)
4. Kotani Y, Landoni G, Belletti A, Khanna AK (2023) Response to: norepinephrine formulation for equivalent vasopressor score. Crit Care 27:125. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13054- 023- 04404-x](https://doi.org/10.1186/s13054-023-04404-x)
5. Leone M, Goyer I, Levy B et al (2022) Dose of norepinephrine: the devil is in the details. Intensive Care Med 48:638–640. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 022- 06652-x](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06652-x)
6. 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. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jcrc. 2021. 11. 016](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.11.016)
7. Salvati S, D’Andrea Ursileo J, Belletti A et al (2024) Norepinephrine salt formulations and risk of therapeutic error: results of a national survey. J Cardiothorac Vasc Anesth 38:2624–2629. [https:// doi. org/ 10. 1053/j. jvca. 2024. 05. 031](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.05.031)



8. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S (2019) SANRA: a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* 4:5. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s41073- 019- 0064-8](https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8)
9. Cooke A, Smith D, Booth A (2012) Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. *Qual Health Res* 22:1435–1443. [https:// doi. org/ 10. 1177/ 10497 32312 452938](https://doi.org/10.1177/1049732312452938)
10. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5:210. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13643- 016- 0384-4](https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4)
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 017- 4683-6](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6)
12. Wieruszewski PM, Khanna AK (2022) Vasopressor choice and timing in vasodilatory shock. *Crit Care* 26:76. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13054- 022- 03911-7](https://doi.org/10.1186/s13054-022-03911-7)
13. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G et al (2023) An updated “norepinephrine equivalent” score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care* 27:29. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13054- 023- 04322-y](https://doi.org/10.1186/s13054-023-04322-y)
14. Goradia S, Sardaneh AA, Narayan SW et al (2021) Vasopressor dose equivalence: a scoping review and suggested formula. *J Crit Care* 61:233–240. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jcrc. 2020. 11. 002](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.11.002)
15. Morales S, Wendel-Garcia PD, Ibarra-Estrada M et al (2024) The impact of norepinephrine dose reporting heterogeneity on mortality prediction in septic shock patients. *Crit Care* 28:216. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13054- 024- 05011-0](https://doi.org/10.1186/s13054-024-05011-0)
16. United States Pharmacopeia. Monograph Naming Policy for Salt Drug Substances in Drug Products and Compounded Preparations. [https:// www. uspnf. com/ notic es/ retir ed- compe ndial- notic es/ usp- nomen clatu re- policy](https://www.uspnf.com/notices/retired-compendial-notices/uspnomenclature-policy)
17. US Food and Drug Administration. Naming of drug products containing salt drug substances; guidance for industry; availability. Silver Spring: Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration. [https:// www. fda. gov/ regul atory- infor mation/ search- fda- guida nce- docum ents/ naming- drug- produ cts- conta ining- salt- drug- subst ances](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/naming-drug-products-containing-salt-drug-substances)
- Goyer I, Lakbar I, Freund Y et al (2024) Norepinephrine dosing in France: time to move forward! *Anaesth Crit Care Pain Med* 43:101397. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. accpm. 2024. 101397](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2024.101397)
19. Wieruszewski PM, Khanna AK (2021) Challenges and importance of formulae equating catecholamine and non-catecholamine vasoconstrictor dosages. *J Crit Care* 62:243–245. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jcrc. 2020. 12. 020](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.12.020)
20. Mongardon N, de Roux Q, Leone M, Guerci P (2023) Norepinephrine formulation for equivalent vasopressive score. *Crit Care* 27:62. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13054- 023- 04354-4](https://doi.org/10.1186/s13054-023-04354-4)
21. Dexamethasone 3.3 mg/ml solution for injection. [https:// www. medic ines. org. uk/ emc/ produ ct/ 4659/ smpc](https://www.medicines.org.uk/emc/products/4659/smpc). Accessed on 01 July 2025
22. (2014) Dexamethasone 4 mg/ml injection (Organon Laboratories Limited): reformulation with changes in name, concentration, storage conditions, and presentation. [https:// www. gov. uk/ drug- safety- update/ dexam ethas one-4- mg- ml- injec tion- organ on- labor atori es- limit ed- refor mulat ion- with- chang es- in- name- conce ntrat ion- stora ge- condi tions- and- prese ntati on](https://www.gov.uk/drug-safety-update/dexamethasone-4-mg-ml-injection-organon-laboratories-limited-reformulation-with-changes-in-name-concentration-storage-conditions-and-presentation) Accessed on 01 July 2025
23. New oral and subcutaneous dexamethasone conversion guidance - information for health care professionals. [https:// www. stch. org. uk/ wp- conte nt/ uploa ds/ dexam ethas one- conve rsions- dec20 14. pdf](https://www.stch.org.uk/wp-content/uploads/dexamethasone-conversions-dec2014.pdf) Accessed on 01 July 2025



24. Medicine Matters. <https://www.northyorks.hirea.ndyor.kformulary.nhs.uk/docs/bnf/06/Medicines%20mat%20ters%20cha%20nge%20in%20dex%20amethasone%20inj%20strength.pdf> Accessed on 01 July 2025
25. Wieruszewski PM (2023) Norepinephrine dosage: the details go beyond a grain of salt. *Intensive Care Med* 49:714–715. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07077-w>
26. Leone M, Goyer I, Levy B et al (2023) Norepinephrine dose and the grain of salt: a task force is needed. *Intensive Care Med* 49:716–717. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07087-8>
27. Salvati S, D’AndriaUrsoleo J, Landoni G, Belletti A (2024) In reply to “Letter to the Editor: the alphabet soup of norepinephrine doses.” *J Cardiothorac Vasc Anesth* 38:2131–2133. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.04.020>
28. Kotani Y, Belletti A, D’AndriaUrsoleo J et al (2023) Norepinephrine dose should be reported as base equivalence in clinical research manuscripts. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 37:1523–1524. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.05.013>
29. Kattan E, Ibarra-Estrada M, Jung C (2024) Knowing the ropes of vasopressor dosing: a focus on norepinephrine. *Intensive Care Med* 50:587–589. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07374-y>
30. Goyer I, Levy B, Leone M (2024) Norepinephrine dose and concentration reporting: a closer look at the fine print. *Intensive Care Med* 50:1006–1007. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07425-4>
31. Kattan E, Ibarra-Estrada M, Jung C (2024) Norepinephrine dose and concentration reporting: the devil is in the details. *Intensive Care Med* 50:1008–1009. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07446-z>
32. Wieruszewski PM, Khanna AK (2024) Norepinephrine salt formulations are not a matter of pharmacologic potency. *Intensive Care Med* 50:1179–1180. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07451-2>
33. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Jung C (2024) Norepinephrine dose reporting: are we looking at different sides of the same coin? *Intensive Care Med* 50:1181–1182. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07487-4>
34. Wieruszewski PM (2024) The alphabet soup of norepinephrine doses. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 38:853. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.12.012>
35. Salvati S, D’AndriaUrsoleo J, Belletti A (2025) Norepinephrine tartrate: what’s in a name? *Crit Care Med* 53:e207–e208. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000006524>
36. Wieruszewski PM, Leone M, De Waele JJ, Khanna AK (2025) The authors reply. *Crit Care Med* 53:e209–e210. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000006525>