



Inotropic and vasopressor therapy in the intensive care unit

Physiopathology and evidence-based insights

Nicolas Fage^{a,b,*}, Madjid Bouizegarene^a, Peter Radermacher^{a,c}, Pierre Asfar^a

Hemodynamics (2026) 2:e0027

Received: 16 June 2025; Accepted 4 May 2026

Published online 5 June 2026

DOI: 10.1097/hd9.0000000000000027

Инотропная и вазопрессорная терапия в отделении интенсивной терапии *Патофизиология и научно обоснованные данные*

*Перевод А.А. Науменко
2026 год*



АННОТАЦИЯ

Вазоактивные и инотропные препараты играют ключевую роль в ведении критически больных пациентов с шоком. Всестороннее понимание основных физиологических механизмов в сочетании с данными клинических исследований имеет решающее значение для обеспечения их надлежащего применения. В данном обзоре рассматриваются эффекты наиболее часто используемых препаратов и оцениваются клинические данные, подтверждающие их применение в интенсивной терапии, с акцентом на влияние на гемодинамическую стабилизацию и исходы пациентов.

ФИЗИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Адренергические рецепторы

Катехоламины, класс симпатомиметических аминов, играют фундаментальную роль в лечении шока. Их химическая структура состоит из катехолового ядра, представляющего собой ароматическое бензольное кольцо с двумя гидроксильными группами, связанного с этиламиновой боковой цепью [1]. Эффекты реализуются через стимуляцию трёх основных классов рецепторов: α -адренергических, β -адренергических и дофаминергических, все из которых относятся к семейству рецепторов с семью трансмембранными доменами. Эти рецепторы сопряжены с G-белками, которые опосредуют внутриклеточную сигнализацию и модулируют клеточную активность через пути фосфорилирования белков (**Рисунок 1**).

α -адренергические рецепторы подразделяются на два основных типа — α_1 и α_2 , каждый из которых включает три подтипа. Рецепторы α_1 являются преимущественно постсинаптическими и в основном локализованы в гладкой мускулатуре сосудов, мочеполового тракта, кишечника, а также в гепатоцитах и сердечной ткани. Они сопряжены с фосфолипазой C через Gq-белок. При активации фосфолипаза C превращает мембранный фосфатидилинозитол в инозитолтрифосфат и диацилглицерол, что в свою очередь запускает высвобождение внутриклеточного кальция, приводя к усилению инотропного эффекта и вазоконстрикции (**Рисунок 1**).

α_2 -рецепторы являются преимущественно пресинаптическими и в минимальной степени экспрессируются в сердце. Их активация ингибирует высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний [2].

В сосудистом русле α_2 -рецепторы сопряжены с ингибирующим G-белком, который снижает активность аденилатциклазы, что приводит к уменьшению продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Этот механизм индуцирует вазоконстрикцию, преимущественно затрагивающую вены.

Кроме того, α_2 -рецепторы присутствуют на β -клетках островков Лангерганса, где они подавляют секрецию инсулина, а также на тромбоцитах, где они способствуют агрегации.

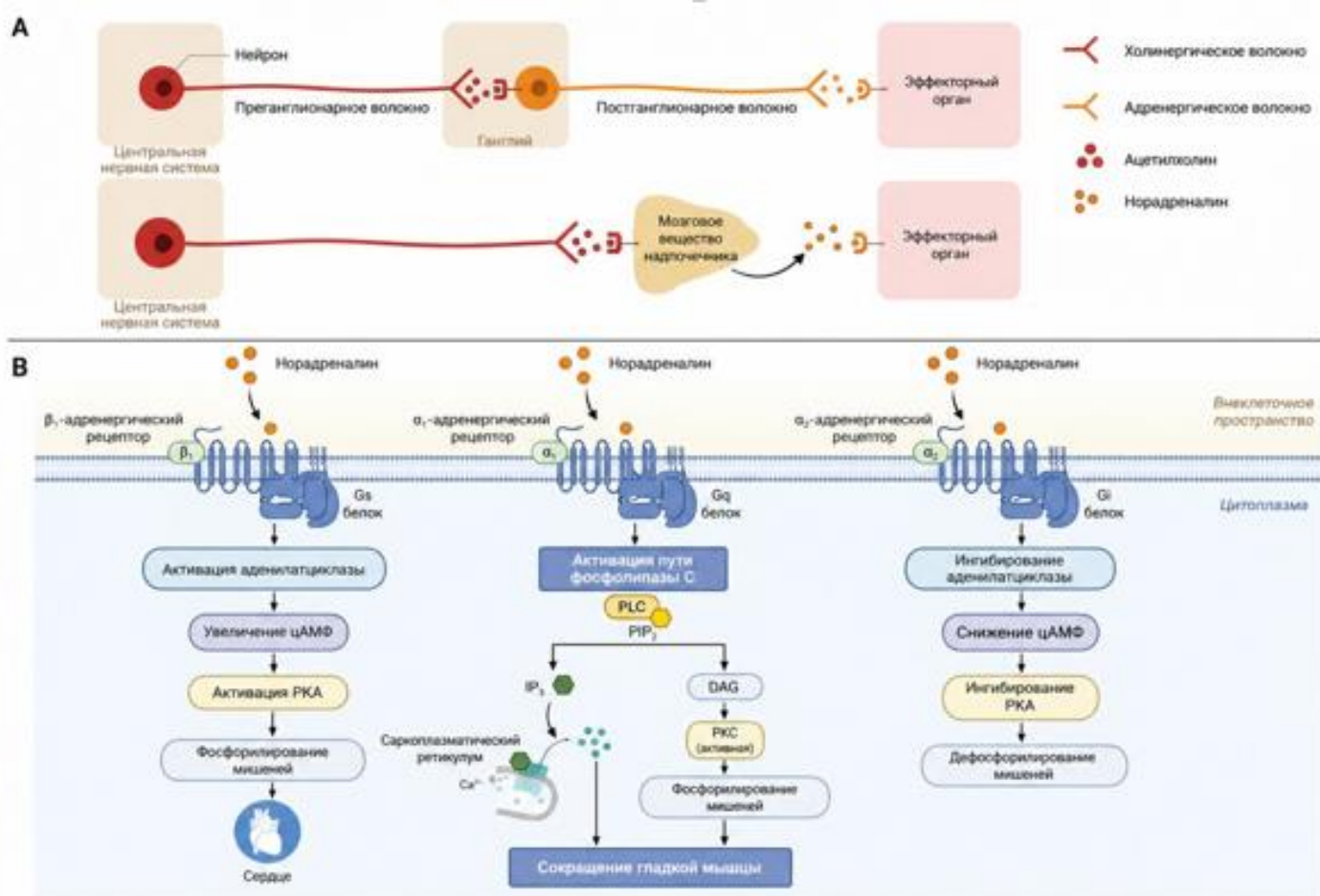


Рисунок 1. Механизмы действия вазоактивных препаратов на адренергические рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные пути.

(А) Организация симпатической нервной системы, включающая преганглионарные и постганглионарные волокна, а также мозговое вещество надпочечников, с выделением норадреналина и адреналина на уровне органов-мишеней.

(В) Основные адренергические рецепторы и связанные с ними сигнальные пути, опосредованные G-белками. Активация β_1 -адренергических рецепторов сопряжена с Gs-белками, что приводит к активации аденилатциклазы, повышению уровня цАМФ, активации протеинкиназы А (РКА), усилению сократимости миокарда и увеличению частоты сердечных сокращений. Активация α_1 -адренергических рецепторов сопряжена с Gq-белками, что приводит к активации фосфолипазы С (PLC), образованию инозитолтрифосфата (IP_3) и диацилглицерола (DAG), повышению внутриклеточного уровня кальция и сокращению сосудистой гладкой мускулатуры. Активация α_2 -адренергических рецепторов сопряжена с Gi-белками, что приводит к ингибированию аденилатциклазы и снижению уровня цАМФ.

DAG — диацилглицерол; Gi — ингибирующий G-белок; Gs — стимулирующий G-белок; IP_3 — инозитолтрифосфат; РКА — протеинкиназа А; PKC — протеинкиназа С; PLC — фосфолипаза С.

β -адренергические рецепторы подразделяются на три подтипа: β_1 (преимущественно в сердце), β_2 (локализованы в сердце, сосудистой гладкой мускулатуре, гладкой мускулатуре бронхов и кишечника, гладкой мускулатуре мочевого тракта,



поперечнополосатой мускулатуре, гепатоцитах и лейкоцитах) и β_3 (обнаруживаются в сердечной и жировой ткани). Активация β -адренергических рецепторов усиливает сократимость миокарда (положительный инотропный эффект), увеличивает ЧСС (положительный хронотропный эффект), повышает возбудимость (положительный батмотропный эффект), улучшает скорость проведения (положительный дромотропный эффект) и ускоряет расслабление миокарда (положительный лузитропный эффект).

На сосудистом и периферическом уровне активация β_2 -рецепторов способствует вазодилатации и расслаблению гладкомышечных клеток. Влияние стимуляции β -рецепторов выходит за пределы сердечно-сосудистой системы: она также индуцирует инсулинорезистентность, усиливает протеолиз и гликогенолиз, а также активирует Na/K-АТФазные насосы, что в совокупности способствует развитию гиперлактатемии (**Рисунок 1**).

С иммунологической точки зрения, активация β_1 -рецепторов может способствовать провоспалительным реакциям, связанным с врождённым иммунитетом, тогда как стимуляция β_2 -рецепторов последовательно оказывает противовоспалительное действие. Активация β_2 -рецепторов увеличивает внутриклеточный цАМФ и активирует протеинкиназу А, которая ингибирует ядерную транслокацию ядерного фактора κB (NF- κB), тем самым снижая транскрипцию провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , IL-1 β) и усиливая высвобождение IL-10 [3,4].

Экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что стимуляция β_2 -рецепторов ослабляет продукцию TNF- α и IL-6, одновременно способствуя высвобождению IL-10, смещает иммунный ответ в сторону Th2-фенотипа, снижает цитотоксичность НК-клеток и способствует появлению иммуносупрессивных нейтрофилов [3,4]. Напротив, агонист β_1 -рецепторов (добутамин) не влияет на продукцию цитокинов в условиях экспериментальной эндотоксемии [5].

β_3 -рецепторы обладают более низким сродством к катехоламинам и менее подвержены механизмам десенситизации. Считается, что они снижают сократимость, особенно при интенсивной стимуляции β_1 - и β_2 -путей [6].

Рецепторы вазопрессина

Вазопрессин и его аналоги оказывают свое действие через несколько G-белковых рецепторов, главным образом рецепторы V1a, V1b и V2. Их распределение и физиологические эффекты суммированы в **Таблице 1**.



Таблица 1. Основные вазоактивные и инотропные рецепторы и их эффекты

Рецепторы	Локализация	Эффекты
Адренергические рецепторы		
α_1	Гладкомышечные клетки сосудов (артерии и вены), печень	Вазоконстрикция
α_2	Пресинаптические нервные окончания, центральная нервная система, тромбоциты	Ингибирование высвобождения норадреналина (отрицательная обратная связь), слабая вазоконстрикция
β_1	Сердце, почки (юстагломерулярные клетки)	$\uparrow$ ЧСС, сократимости; $\uparrow$ высвобождение ренина
β_2	Гладкомышечные клетки сосудов, бронхи	Вазодилатация, бронходилатация, иммуносупрессивные эффекты
β_3	Жировая ткань, миокард	Липолиз, возможный отрицательный инотропный эффект
Рецепторы вазопрессина и его аналогов		
V_{1a}	Гладкомышечные клетки сосудов, мозговой слой почек, мочевого пузыря, яички, адипоциты, селезёнка, головной мозг, тромбоциты	Вазоконстрикция, модуляция цитокинов, эндотелиальные эффекты
V_{1b}	Передняя доля гипофиза, мозговой слой надпочечников, поджелудочная железа	Высвобождение эндогенных катехоламинов, регуляция вазопрессина (отрицательная обратная связь), секреция кортизола и инсулина
V_2	Собираательные канальцы почек, эндотелий	Реабсорбция свободной воды; вазодилатация (через стимуляцию NO) и высвобождение фактора VIII и агрегация тромбоцитов
V_3	Гипофиз	Высвобождение АКТГ
P_2 -рецептор	Сердце	Коронарная вазоконстрикция и отрицательный инотропный эффект (спорно)
Рецептор окситоцина	Матка, молочные железы, головной мозг; эндотелий $\rightarrow$ NO	Сокращение матки и молочных желёз; вазодилатация
Рецепторы ангиотензина		



Рецепторы	Локализация	Эффекты
AT ₁	Гладкая мускулатура сосудов, кора надпочечников, почки, сердце	Мощная вазоконстрикция, высвобождение альдостерона, задержка натрия, провоспалительные эффекты
AT ₂	Ткани плода, эндотелий	Вазодилатация, антипролиферативные эффекты (дискутабельно)
Фосфодиэстераза		
ФДЭ-3	Кардиомиоциты, сосудистая гладкая мускулатура	Увеличение сократимости, вазодилатация

Рецепторы ренин-ангиотензиновой системы

Ангиотензин II является основным эффекторным пептидом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и реализует свои физиологические эффекты преимущественно через два G-белок-сопряжённых рецептора: рецепторы ангиотензина 1-го типа (AT₁) и 2-го типа (AT₂). Активация рецепторов AT₁ опосредует большинство классических сердечно-сосудистых и почечных эффектов этой системы, включая вазоконстрикцию артерий и вен, стимуляцию секреции альдостерона и вазопрессина, повышение симпатической активности и усиление реабсорбции натрия и воды в почках. Напротив, активация рецепторов AT₂, как правило, противодействует эффектам, опосредованным AT₁, способствуя вазодилатации, высвобождению оксида азота, а также активации противовоспалительных и антипролиферативных путей [7].

Путь фосфодиэстеразы-3

Фосфодиэстераза 3-го типа (ФДЭ-3) является внутриклеточным ферментом, который регулирует сигнальный путь цАМФ в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Гидролизуя цАМФ, ФДЭ-3 ограничивает активацию протеинкиназы А и тем самым модулирует сократимость миокарда и сосудистый тонус. Повышение внутриклеточного уровня цАМФ усиливает регуляцию кальция в кардиомиоцитах, что приводит к увеличению сократимости миокарда, тогда как в гладкомышечных клетках сосудов оно снижает доступность внутриклеточного кальция и способствует вазодилатации. Благодаря этим механизмам ФДЭ-3 участвует в регуляции сердечной производительности и системного сосудистого сопротивления [8].



ВАЗОПРЕССОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Адреналин

Фармакология и механизм действия

Адреналин является эндогенным гормоном, синтезируемым из норадреналина. Он в основном вырабатывается, накапливается и высвобождается хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников в ответ на стресс. Его эффекты являются прямыми и не зависят от высвобождения норадреналина. После внутривенного введения адреналин характеризуется быстрым распределением (пиковые плазменные концентрации в течение 15 секунд) и коротким периодом полувыведения из плазмы ($\approx 2-3$ минуты) [9]. При непрерывной внутривенной инфузии равновесные плазменные концентрации достигаются в течение 10–15 минут, а уровни быстро снижаются после прекращения введения, что отражает быстрый клиренс за счёт интенсивного метаболизма в печени и внепеченочных тканях под действием катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы [9]. Внутримышечное введение приводит к более позднему и более низкому пику концентраций с большей вариабельностью по сравнению с внутривенным введением [10]. Благодаря внутри- и внепеченочному метаболизму клиренс адреналина не зависит от почечной или печёночной недостаточности.

У здоровых людей при введении в виде непрерывной инфузии в низких дозах (0,02–0,1 мкг/кг/мин) адреналин преимущественно активирует β -рецепторы. Это приводит к увеличению ЧСС, УО, СВ и работы левого желудочка, а также к снижению ОПСС за счёт увеличения СВ [11]. Введение адреналина увеличивает пульсовое давление (как суррогатный маркер ударного объёма), тогда как СрАД и диастолическое АД незначительно снижаются, и одновременно уменьшается лёгочное сосудистое сопротивление. Через активацию α -рецепторов адреналин уменьшает почечный и кожный кровоток и может повышать давление в лёгочной артерии. Напротив, он увеличивает спланхнический, мышечный и коронарный кровоток (**Рисунок 2**).

В более высоких дозах ($>0,1$ мкг/кг/мин) стимуляция α -рецепторов становится более выраженной, что приводит к увеличению ОПСС и повышению АД. Влияние на СВ варьирует в зависимости от степени повышения постнагрузки.

Внециркуляторные эффекты адреналина опосредованы преимущественно активацией β_2 -рецепторов, что приводит к метаболическому стрессу [12,13], дилатации бронхов и ингибированию дегрануляции тучных клеток [3]. Кроме того, адреналин повышает уровень глюкозы в крови за счёт стимуляции гликогенолиза и глюконеогенеза [14] и снижает уровень калия в сыворотке [15] путём стимуляции внутриклеточного переноса калия. Транзиторный метаболический лактат-ацидоз, обусловленный повышенной мышечной активностью и не связанный с гипоксией, наблюдался у здоровых добровольцев [16] и у пациентов в шоке [17].



Гемодинамические эффекты вазопрессоров

	Катехоламины		Аналоги вазопрессина		Ангиотензин
	Эпинефрин	Норэпинефрин	Вазопрессин	Терлипрессин	Ангиотензин II
Частота сердечных сокращений	↑	↑	↓	↓	↑
Инотропное действие (сократимость)	↑	↑	→	→	неизвестно
Сердечный выброс	↑	↑	→ или ↓ ²	→ или ↓	→
Систолическое давление в правом желудочке	↑	↑	→	→	неизвестно
Среднее артериальное давление	↑	↑	↑	↑	↑
Среднее системное давление наполнения	→	↑	→	→	неизвестно
Коронарный кровоток	↑	↑	↑ или → ³	неизвестно	неизвестно
Спланхнический кровоток	↑	→	↑ или ↓	неизвестно	неизвестно
Почечный кровоток	↓	→ или ↑	→ или ↓ ⁴	неизвестно	↓
Кожный кровоток	↓	↑ или ↓ ¹	↓	↓	неизвестно

Рисунок 2. Гемодинамические эффекты вазопрессоров. ¹ Межиндивидуальная вариабельность. ² Снижение при дозах вазопрессина >0,03 МЕ/мин и увеличение при дозах <0,03 МЕ/мин. ³ Улучшение коронарной перфузии только в экспериментальных моделях.

⁴ Снижение в эндотоксических моделях при дозах вазопрессина >0,05 МЕ/мин, но сохранение в бактериальных моделях при дозах 0,03 МЕ/мин.

Адреналин при анафилактическом шоке

Адреналин является препаратом первой линии для лечения пациентов с анафилактическим шоком благодаря своим мощным вазоконстрикторным свойствам, которые противодействуют гистамин-индуцированной вазодилатации, а также β_2 -опосредованному действию, которое ингибирует дегрануляцию тучных клеток, тем самым уменьшая бронхоспазм и капиллярную гиперпроницаемость.

У пациентов с анафилактическим шоком адреналин вводится путём прямой внутривенной титрации с использованием повторных болюсов по 0,1–0,2 мг каждые 1–2 минуты с последующей непрерывной внутривенной инфузией при необходимости. В крайних неотложных ситуациях альтернативой является внутримышечное введение (0,5 мг), которое может быть выполнено любым медицинским работником. Ингаляционное введение через небулайзер (1–2 мг в 5 мл) также является вариантом при отёке гортани. Однако применение ингаляционного адреналина при отёке гортани не имеет убедительных доказательств по данным клинических исследований.



Адреналин при септическом шоке

У пациентов с септическим шоком введение адреналина повышает АД за счёт увеличения СВ [18,19]. ОПСС обычно увеличивается, хотя индивидуальные ответы пациентов могут различаться, особенно в зависимости от дозы адреналина [19,20]. Адреналин усиливает сократимость правого желудочка, но оказывает минимальное влияние на лёгочное кровообращение [21].

У пациентов с септическим шоком адреналин умеренно увеличивает ЧСС, но не повышает риск желудочковых или наджелудочковых аритмий, или тяжёлых ишемических событий по сравнению с комбинацией норадреналина и добутамина [22]. Введение адреналина приводит к повышению концентрации лактата [22–24]. Эта гиперлактатемия, хотя и не является вредной сама по себе, имеет преимущественно метаболическое и мышечное происхождение и обусловлена стимуляцией β -рецепторов, а не тканевой гипоксией [25].

Кроме того, адреналин обладает иммуносупрессивными свойствами, поскольку ингибирует продукцию TNF- α и усиливает высвобождение IL-10 в условиях экспериментальной эндотоксемии у человека [26].

Кампания по борьбе с сепсисом (Surviving Sepsis Campaign) предлагает адреналин в качестве препарата третьей линии после норадреналина и вазопрессина (**Таблица 2**) [27].

Адреналин при остановке сердца

Адреналин является препаратом первой линии при остановке сердца с ритмами, не требующими дефибрилляции. Рекомендуемая доза составляет 1 мг для взрослых и 10 мкг/кг для детей, вводится внутривенно через каждые два цикла СЛР, примерно каждые 4–5 минут. При невозможности внутривенного доступа альтернативой является внутрикостное введение.

Во время остановки кровообращения применение адреналина улучшает показатели выживаемости, но ассоциируется с повышенным риском тяжёлых неврологических последствий у выживших [28].

Адреналин при кардиогенном шоке

В небольшом РКИ с участием 57 пациентов сравнивались норадреналин и адреналин при лечении кардиогенного шока. Адреналин транзиторно увеличивал ЧСС без значимых различий в сердечном индексе. Важно отметить, что исследование было досрочно прекращено по соображениям безопасности из-за более высокой частоты нежелательных явлений в группе адреналина, включая метаболические нарушения (метаболический ацидоз и повышение уровня лактата) и повышенный риск рефрактерного шока, определяемого как кардиогенный шок с тяжёлой сердечной дисфунк-



цией, повышенным уровнем лактата и острой органной недостаточностью (например, олигурия или печёночная недостаточность) на фоне высоких доз вазоактивных препаратов [29]. Мета-анализ индивидуальных данных пациентов из когорт общей численностью 2583 пациентов с кардиогенным шоком показал значительное увеличение смертности среди пациентов, получавших адреналин [30]. На основании этих данных применение адреналина не рекомендуется для лечения кардиогенного шока (Таблица 2) [31,32].

Таблица 2. Гемодинамические эффекты вазоактивных и инотропных препаратов и их место в рекомендациях у пациентов с септическим шоком.

Препарат	Основной механизм	Артериальный эффект	Венозный эффект	Сердечный эффект	Рекомендация при септическом шоке [27]
Вазопрессоры					
Норадреналин	Агонист $\alpha_1 > \beta_1$	Вазоконстрикция	↑ Венозный тонус, ↑ Среднее системное наполняющее давление	Умеренное ↑ сократимости	Вазопрессор первой линии
Вазопрессин	Агонист V1a-рецепторов	Вазоконстрикция	Вероятно, спланхническая веноконстрикция	Ограниченные данные, ↓ ЧСС, нет инотропного эффекта или ↓ сердечного выброса	В дополнение к норадреналину при септическом шоке
Ангиотензин II	Агонист AT1-рецепторов	Вазоконстрикция	Возможная веноконстрикция	Ограниченные данные, нет прямого эффекта	Не рекомендуется у пациентов с септическим шоком
Адреналин	Агонист α_1 и β_1	Вазоконстрикция	Возможная веноконстрикция	Ограниченные данные, ↑ сократимости	Предлагается в качестве третьей линии (слабая рекомендация, низкое качество доказательств)
Ино-вазодилататоры					
Добутамин	Агонист $\beta_1 > \beta_2$	Вазодилатация	Минимальный эффект	↑ Сократимость, ↑ ЧСС	Для взрослых с септическим шоком



Препарат	Основной механизм	Артериальный эффект	Венозный эффект	Сердечный эффект	Рекомендация при септическом шоке [27]
					с сохраняющейся гипоперфузией и сердечной дисфункцией, несмотря на адекватную инфузионную терапию и артериальное давление, рекомендуется добавление добутамина к норадреналину или применение одного адреналина
Левосимендан	Сенситизатор кальция и активатор К-АТФ-каналов	Вазодилатация	Возможное ↓ венозного тонуса	Ограниченные данные, ↑ сократимости	Для взрослых с септическим шоком и сердечной дисфункцией с сохраняющейся гипоперфузией, несмотря на адекватный волемический статус и АД, рекомендуется не применять левосимендан
Милринон	Ингибитор PDE3	Вазодилатация	Возможное ↓ венозного тонуса	Ограниченные данные, ↑ сократимости	Для взрослых с септическим шоком и продолжающейся потребностью в вазопрессорах недостаточно доказательств для рекомендации по применению перорального милдродрина

Норадреналин

Фармакология и механизм действия

Норадреналин является химическим медиатором, высвобождаемым постганглионарными симпатическими нейронами и надпочечниками. Он метаболизируется ферментами моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы, а также путём обратного захвата в нервных окончаниях. Кроме того, норадреналин служит предшественником синтеза адреналина, отличаясь от него структурно лишь одной метильной группой в концевом амине.

Как и все катехоламины, норадреналин имеет очень короткий период полувыведения (<3 минут), что требует непрерывной инфузии в клинической практике. Его фармакокинетика существенно не зависит от почечной или печёночной недостаточности. При проведении ЗПТ клиренс норадреналина остаётся минимальным (<0,2%



от введённой дозы), что отражает преимущественно внепочечный метаболизм [33]. Следовательно, ЗПТ не оказывает значимого влияния на фармакокинетику или дозирование норадреналина. Однако клиренс норадреналина снижается при септическом шоке, и степень этого нарушения коррелирует с тяжестью шока.

Норадреналин доступен в различных солевых формуляциях (например, тартрат, битартрат или гидрохлорид). Чистая молекулярная «основа» норадреналина не пригодна для внутривенного введения и поэтому не используется в клинической практике; вводятся только солевые формы. Однако дозы часто выражаются в эквивалентах основания норадреналина. Это различие может приводить к расхождениям при сравнении доз в разных исследованиях или в клинической практике, если это не указано чётко. Важно отметить, что тартрат норадреналина содержит примерно половину активного основания, так что 1 мкг основания норадреналина соответствует примерно 2 мкг тартрата норадреналина. Экспертные рекомендации предлагают выражать дозы в пересчёте на основание норадреналина для стандартизации отчётов и улучшения сопоставимости между исследованиями [34]. Поэтому формуляция и способ выражения дозы должны быть чётко указаны для обеспечения точной интерпретации дозирования норадреналина.

Норадреналин стимулирует β_1 -адренергические рецепторы, усиливая сократимость, и активирует α_1 - и α_2 -адренергические рецепторы, что приводит к артериальной и венозной вазоконстрикции с мобилизацией ненапряжённого венозного объёма [35] и увеличением среднего системного наполняющего давления. Следовательно, он является мощным вазоконстрикторным катехоламином с инотропными и хронотропными свойствами. Помимо гемодинамических эффектов, норадреналин преимущественно оказывает противовоспалительное действие, снижая уровни TNF-альфа, IL-2 и IL-6, одновременно повышая уровень IL-10 через β -рецепторные пути. Это теоретически может способствовать снижению воспалительной реакции организма на стресс или повреждение [3].

В экспериментальных моделях эндотоксемии введение норадреналина приводит к повышению СрАД, СВ и сократимости миокарда [36]. Он улучшает печёночный кровоток параллельно с увеличением сердечного выброса, не нарушая функцию почек [37,38].

У здоровых людей даже в низких дозах (начиная с 0,1 мкг/кг/мин) введение норадреналина увеличивает систолическое, диастолическое и среднее АД [14] за счёт повышения ОПСС. Норадреналин является системным вазоконстриктором, влияющим на спланхническое, почечное и лёгочное кровообращение. На не септических животных моделях норадреналин снижает кортикальный почечный кровоток, оставляя медуллярный кровоток неизменным [39,40].



Норадреналин у пациентов с септическим шоком

У пациентов с септическим шоком норадреналин повышает СрАД за счёт увеличения ОПСС [41] и улучшения СВ благодаря своим инотропным эффектам [42]. Аналогично гиповолемическому шоку, норадреналин также увеличивает венозный возврат путём мобилизации ненапряжённого объёма крови, что приводит к повышению среднего системного наполняющего давления [43] и улучшению преднагрузки сердца [44,45]. Кроме того, норадреналин улучшает функцию правого желудочка [46] (**Рисунок 2**).

Увеличение доз норадреналина в пределах, изученных в экспериментальных и клинических условиях, по-видимому, не нарушает микроциркуляцию кожи или спланхническую перфузию, о чём свидетельствуют стабильное время капиллярного наполнения и маркеры регионарной перфузии [47,48]. У некоторых пациентов сообщалось об улучшении параметров микроциркуляции кожи [48,49]. Однако эти результаты следует интерпретировать в контексте относительно умеренных доз, которые оценивались, и их нельзя экстраполировать на более высокие дозы, при которых регионарная перфузия может изменяться иначе.

Влияние норадреналина на почки остаётся спорным, при этом как экспериментальные, так и клинические данные показывают разнородные результаты. В моделях эндотоксемического шока сообщалось о противоречивых данных относительно медуллярной перфузии: в одних исследованиях наблюдалось снижение, в других — увеличение медуллярного кровотока и оксигенации [50,51], что, вероятно, отражает различия в дозировке, продолжительности, времени введения и экспериментальных условиях.

У пациентов с септическим шоком повышение СрАД с помощью норадреналина сопровождается переменными эффектами на микроциркуляцию и функцию органов с выраженной переменностью: у одних пациентов по мере увеличения дозы норадреналина и СрАД наблюдается улучшение микроциркуляции, тогда как у других может наступать ухудшение [48,52,53].

Что касается функции почек, норадреналин ассоциировался с увеличением диуреза и снижением уровня креатинина у пациентов с септическим шоком, эффект, не наблюдаемый у не септических пациентов [54]. Повышение СрАД до более высокого уровня (80–85 мм рт. ст.) с помощью норадреналина снижает потребность в ЗПТ, но этот эффект наблюдается только у пациентов с гипертензией в анамнезе [55] и должен быть сбалансирован с повышенным риском фибрилляции предсердий у пациентов без гипертензии в анамнезе.

При сравнении с дофамином при септическом шоке норадреналин ассоциируется с более низкой смертностью в мета-анализах [56], аналогичная тенденция наблюдалась в РКИ, хотя она не достигла статистической значимости, а также со



значительно меньшим числом побочных эффектов со стороны ритма [57]. В настоящее время норадреналин является вазопрессором первой линии при септическом и дистрибутивном шоке (**Таблица 2**). Раннее введение норадреналина способствует снижению потребности в инфузионных растворах [58], уменьшению частоты острого отёка лёгких и позволяет быстрее контролировать АД [59,60]. Следовательно, начало введения норадреналина не следует откладывать в ожидании установки центрального венозного катетера; его можно начинать через периферическую внутривенную линию [27].

Норадреналин при кардиогенном шоке

Благодаря своей β -адренергической активности, обеспечивающей положительный инотропный эффект, и α -адренергической активности, вызывающей вазоконстрикцию для поддержания СрАД, норадреналин также играет центральную роль при ведении кардиогенного шока [32].

В подгруппе пациентов с кардиогенным шоком исследования SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients), в котором сравнивались норадреналин и дофамин, применение норадреналина ассоциировалось со значительным снижением 28-дневной смертности по сравнению с дофамином [57].

Кроме того, у пациентов с кардиогенным шоком вследствие ОКС с подъемом ST, норадреналин ассоциировался с меньшей частотой тахикардии и меньшим числом случаев рефрактерного кардиогенного шока по сравнению с адреналином [29]. Исследование было досрочно прекращено из-за серьёзных проблем безопасности в группе адреналина.

Следовательно, в случаях тяжёлой артериальной гипотензии у пациентов с кардиогенным шоком современные клинические рекомендации предлагают использовать норадреналин в комбинации с добутамином для оптимизации гемодинамической поддержки [31,32].

Норадреналин при постреанимационном синдроме

Обсервационное исследование с использованием анализа методом сопоставления показателей склонности показало, что применение норадреналина при постреанимационном шоке ассоциировалось с более низким риском смертности по сравнению с непрерывной внутривенной инфузией адреналина [61]. Однако на сегодняшний день не проведено ни одного РКИ, сравнивающего норадреналин с другими вазопрессорами первой линии при ведении пациентов с постреанимационным шоком.

Европейские клинические рекомендации рекомендуют поддерживать СрАД >65 мм рт. ст. с помощью норадреналина при ведении пациентов с постреанимационным шоком [62]. Важно отметить, что исследования, в которых ставилась цель достижения более высокого СрАД при постреанимационном шоке и требовавшие



более высоких доз норадреналина, не сообщали о повышенном риске ишемических или аритмических осложнений. Эти данные подтверждают профиль безопасности норадреналина в этом клиническом контексте [63,64].

Вазопрессин

Фармакология и механизм действия

Вазопрессин (также известный как аргинин-вазопрессин или антидиуретический гормон) представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислот, который синтезируется в гипоталамусе и по гипоталамо-гипофизарному тракту транспортируется в заднюю долю гипофиза. Его высвобождение в первую очередь стимулируется повышением осмолярности (указывающей на дефицит воды). Кроме того, значительная гиповолемия и гипотензия активируют волюморецепторы предсердий и каротидные барорецепторы, что дополнительно стимулирует секрецию вазопрессина [65].

Этот гормон имеет короткий период полувыведения (5–15 минут) и метаболизируется почечными и печёночными вазопрессиназами [67]. Вазопрессин реализует свои эффекты через шесть трансмембранных G-белок-сопряжённых рецепторов, каждый из которых имеет различные эффекты (**Таблица 1**).

Распределение V1a-рецепторов в почечных сосудах неоднородно. Вазоконстрикторный эффект низких доз вазопрессина в первую очередь направлен на почечные эфферентные артериолы с минимальным воздействием на афферентные артериолы. Этот механизм связан с локальным феноменом высвобождения оксида азота [68]. Вазоконстрикция эфферентных артериол теоретически увеличивает почечное перфузионное давление в клубочках, что, в свою очередь, может приводить к усилению клубочковой фильтрации.

Эффекты вазопрессина на лёгочное сосудистое сопротивление остаются неоднородными и зависят от контекста. Экспериментальные исследования показывают, что вазопрессин может индуцировать лёгочную вазодилатацию в условиях преко́нстрикции или гипоксии [69–72] через механизм, зависимый от оксида азота [69,70,73,74]. Однако данные на людях противоречивы. У пациентов с вазодилаторным шоком (после кардиохирургических вмешательств) большинство исследований не сообщают о значительных изменениях лёгочного сосудистого сопротивления независимо от дозы [75–79]. Напротив, ограниченные данные из отдельных популяций, таких как новорождённые с лёгочной гипертензией или единичные случаи при лёгочной артериальной гипертензии, позволяют предположить потенциальное снижение лёгочного сосудистого сопротивления в отдельных случаях. В целом, эффекты вазопрессина на лёгочное кровообращение представляются вариабельными, и его влияние на пациентов с лёгочной артериальной гипертензией или дисфункцией правого желудочка остаётся неопределённым.



Экспериментальные данные позволяют предположить, что вазопрессин может оказывать умеренные иммуномодулирующие эффекты, включая модуляцию продукции цитокинов и функции эндотелия, в первую очередь через пути, опосредованные V1a-рецепторами [80]. Однако эти выводы в основном основаны на доклинических исследованиях, а клинические доказательства остаются ограниченными.

Вазопрессин при септическом шоке

В экспериментальных моделях введение вазопрессина давало различные эффекты в зависимости от модели шока и используемой дозы. В модели гиподинамического эндотоксемического шока введение вазопрессина было связано со снижением сердечного выброса и ишемией миокарда [81,82]. В модели гипердинамического шока эффекты вазопрессина зависели от вводимой дозы. Высокие дозы вазопрессина ($>0,15$ МЕ/мин) приводили к снижению сердечного выброса, потребления кислорода и регионарного органного кровотока [83]. При введении более низких доз аналога вазопрессина ($<0,1$ МЕ/мин) СрАД увеличивалось без изменения сердечного выброса [84]. С физиологической точки зрения ожидается, что вазопрессин оказывает некоторую степень веноконстрикции для поддержания согласованности артериального и венозного тонуса и сохранения венозного возврата. Однако клинические данные, специально оценивающие его эффекты на венозный отдел у пациентов с септическим шоком, отсутствуют. В **Таблице 3** обобщены эффекты вазопрессина на органы брюшной полости.

В клинических исследованиях более высокие дозы вазопрессина ($>0,03$ МЕ/мин) ассоциировались со снижением СВ у пациентов с септическим шоком [87], хотя этот эффект наблюдается не во всех исследованиях, как показало исследование, сравнивающее $0,03$ и $0,06$ МЕ/мин, которое не выявило значительных изменений сердечного выброса [88]. В более низких дозах СВ остаётся неизменным, хотя это достигалось ценой увеличения использования добутамина, при этом ЧСС снижалась [89] (**Рисунок 2**).

Таблица 3. Влияние вазопрессина на органы брюшной полости в экспериментальных моделях септического шока

Показатель	Модели эндотоксемии	Модели септического шока, вызванного фекальным перитонитом
Кровоток в почечной артерии	↓ [83]	→ [85]



Показатель	Модели эндотоксемии	Модели септического шока, вызванного фекальным перитонитом
Диурез	—	→ [86]
Кровоток в мезентериальной артерии	↓ [82]	↑ [85] → [86]
Кровоток в воротной вене	—	↓ [85] → [84]
Кровоток в печёночной артерии	↑ [82]	→ [85] ↑ [84]
Кровоток в панкреатической артерии	—	↓ [86]

Примечание: Стрелки указывают направление изменения по сравнению с исходными или контрольными условиями: ↑ — увеличение; ↓ — снижение; → — отсутствие значимых изменений; — — данные отсутствуют.

Три потенциальных механизма могут объяснять снижение ЧСС при введении вазопрессина: во-первых, увеличение сосудистого сопротивления повышает АД, и при сохранных барорефлексах ЧСС снижается для поддержания стабильного АД. Во-вторых, вазопрессин может оказывать «сберегающий» эффект, позволяя снизить воздействие норадреналина и, следовательно, уменьшить β -адренергическую стимуляцию [65]. В-третьих, нарушение или ослабление функции барорефлекса может модулировать этот ответ. Экспериментальные данные на собаках в сознании показали, что у животных с сохранными барорецепторными рефлексами вазопрессин вызывает снижение ЧСС и СВ, тогда как после денервации барорефлексов вазопрессин повышает АД без снижения ЧСС, что приводит к сохранению СВ [90]. Вазопрессин снижает СВ без нарушения сердечной функции [82,84,85]. Также наблюдалось снижение уровней тропонина, сывороточного креатинина и маркеров цитолиза печени [84].

Влияние вазопрессина на почечный кровоток является спорным, при этом некоторые исследования показывают снижение почечного кровотока, особенно в эндотоксемических моделях [83]. В паренхиме почек вазопрессин, по-видимому, вызывает перераспределение, уменьшая медуллярный почечный кровоток [88].

Влияние вазопрессина на кровоток в воротной вене, по-видимому, зависит от сердечного выброса и статуса инфузионной терапии. В исследовании Krejci [85] было отмечено значительное снижение портального кровотока параллельно со значительным падением сердечного выброса. Напротив, Simon et al [84] сообщили о



стабильном или слегка повышенном портальном кровотоке, несмотря на введение вазопрессина, в условиях сохранённого СВ. Эти данные позволяют предположить, что вазопрессин может снижать портальный кровоток в основном при снижении СВ.

Вазопрессин уменьшает мезентериальный кровоток в моделях эндотоксемии у свиней [83], но увеличивает его в моделях септического шока, вызванного перитонитом [85]. Кроме того, он уменьшает кровоток в воротной вене [85].

Поскольку вазопрессин является чисто вазоконстрикторным средством без инотропных эффектов, его применение при септическом шоке теоретически оправдано. При одном и том же уровне СрАД концентрации вазопрессина в плазме у пациентов с септическим шоком ниже, чем у пациентов с кардиогенным шоком [91]. У пациентов с септическим шоком секреция вазопрессина имеет двухфазный профиль: с первоначальным повышением, за которым следует выраженное снижение с течением времени, что, вероятно, отражает истощение запасов в нейрогипофизе [92]. Концентрации вазопрессина в плазме ещё ниже в более тяжёлых случаях септического шока [90].

Три рандомизированных исследования сравнивали добавление вазопрессина к норадреналину у пациентов с септическим шоком (**Таблица 4**).

Таблица 4. РКИ по влиянию вазопрессина у пациентов с септическим шоком

Исследование	Тип пациентов	n	Смертность	Функция почек	Нежелательные явления
Russell et al. [93] (VASST)	Септический шок (Sepsis-2); потребность в норадреналине (в пересчёте на основание) ≥ 5 мкг/мин в течение ≥ 6 часов и не более 24 часов до рандомизации, с сохраняющейся потребностью ≥ 5 мкг/мин основания	778	Значимых различий нет. Более низкая смертность у пациентов с исходной низкой дозой норадреналина (<15 мкг/мин основания)	Нет различий	Нет различий
Gordon et al. [94] (VANISH)	Септический шок в течение 6 часов от начала; 85% уже получали катехоламины открыто на момент включения	421	Значимых различий нет	Нет различий по числу дней без острого почечного повреждения. Снижение частоты применения ЗПТ, однако этот эффект обу-	Нет различий



Исследование	Тип пациентов	n	Смертность	Функция почек	Нежелательные явления
Hajjar et al. [95] (VANCS II)	Онкологические пациенты с септическим шоком; рандомизация в момент начала вазопрессорной терапии (вазопрессин или норадреналин как препарат первой линии)	250	Нет различий	словлен группой умерших пациентов Нет различий	Нет различий

Добавление вазопрессина не снижает смертность в общей популяции пациентов с септическим шоком. Мета-анализы, объединяющие индивидуальные данные [96] из трёх вышеупомянутых исследований и исследования Dunser et al [76] (с участием пациентов с дистрибутивным шоком), не показывают снижения смертности. Однако они демонстрируют снижение риска аритмий, особенно фибрилляции предсердий, ценой повышенного риска ишемии пальцев [96,97]. Важно отметить, что данные об антиаритмических эффектах вазопрессина остаются неоднородными. В то время как некоторые анализы, сфокусированные на популяциях с септическим шоком, предполагают снижение аритмий [96], другие исследования, включая более широкие популяции с дистрибутивным шоком, сообщают о менее последовательных результатах [98].

Было высказано предположение о потенциальном взаимодействии между вазопрессином и кортикостероидами. В post hoc-анализе исследования VASST [99] применение вазопрессина в комбинации с гидрокортизоном ассоциировалось с сигналом в сторону улучшения выживаемости.

Однако это открытие не было подтверждено в последующем факторном рандомизированном исследовании, сравнивающем норадреналин против вазопрессина и гидрокортизон против плацебо [94]. В клинической практике кортикостероиды обычно рассматриваются у пациентов, требующих увеличения доз норадреналина, в контексте которого вазопрессин также часто вводится [100]. Тем не менее, текущие данные не подтверждают чёткого влияния их комбинации на исходы, ориентированные на пациента.

Современные клинические рекомендации предлагают добавлять вазопрессин к норадреналину, а не увеличивать дозы норадреналина у пациентов с септическим шоком [27] (**Таблица 2**). Тем не менее, если вазопрессин вводится, современные



данные — в основном ретроспективные или основанные на подгрупповых анализах — указывают на потенциальные преимущества его раннего применения [93,101,102].

Вазопрессин при вазоплегических шоковых состояниях в кардиохирургии

Эффективность добавления вазопрессина также изучалась при вазоплегическом шоке после искусственного кровообращения в кардиохирургии. В исследовании VANCS I с участием 300 пациентов с персистирующей гипотензией, несмотря на инфузионную терапию кристаллоидами в объёме не менее 1000 мл и сохранённым СВ ($>2,2$ л/мин/м²), пациенты были рандомизированы в группы вазопрессина или норадреналина [103]. В группе вазопрессина наблюдалось меньше случаев фибрилляции предсердий, острого почечного повреждения и более низкая частота комбинированной конечной точки, включающей смертность и тяжёлые послеоперационные осложнения в течение первых 30 дней, по сравнению с группой норадреналина. Однако результаты этого исследования следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они получены в одноцентровом исследовании. На сегодняшний день роль вазопрессина в кардиохирургии не изучалась в многоцентровых исследованиях. Согласно мета-анализу, включающему несколько интервенционных исследований, применение вазопрессина при дистрибутивном шоке после кардиохирургических вмешательств ассоциировалось с более низкой частотой аритмий [98]. Однако доказательства, специфичные для кардиохирургии, остаются ограниченными и в значительной степени основаны на небольшом количестве исследований (в частности, одноцентровом исследовании VANCS I) [103].

Применение вазопрессина представляется перспективным у пациентов с дистрибутивным шоком. Однако роль этого некатехоламинергического вазопрессорного гормона требует дальнейшего уточнения в будущих исследованиях.

В современной практике интенсивной терапии вазопрессин чаще всего вводится через центральный венозный доступ и в низких дозах (от 0,01 до 0,03 или 0,06 МЕ/мин). Более высокие дозы увеличивают риск ишемических осложнений без усиления эффективности.

В клинической практике начало применения вазопрессина неоднородно и не основывается исключительно на фиксированном пороге норадреналина. Обычно его вводят в ответ на возрастающую потребность в норадреналине, но также в соответствии с клиническими показателями, такими как персистирующая гипотензия, тахикардия или фибрилляция предсердий, признаки нарушения периферической перфузии или неадекватный клиренс лактата [100]. В целом, вазопрессин в основном используется как катехоламин-сберегающая стратегия, адаптированная к гемодинамическому профилю пациента, а не как реакция на один заранее определённый порог.



Вазопрессин обычно начинают с низких фиксированных доз, чаще всего от 0,01 до 0,04 МЕ/мин, при этом часто используется 0,03 МЕ/мин. Обычно его вводят в виде инфузии с фиксированной дозой, хотя может проводиться титрация в зависимости от гемодинамических целевых показателей [100]. Максимальная доза обычно колеблется от 0,03 до 0,06 МЕ/мин, что соответствует основным исследованиям, таким как VASST [93] и VANISH [94], в которых использовались дозы 0,03 и 0,06 МЕ/мин соответственно.

Вазопрессин при остановке сердца

В экспериментальных моделях положительный эффект вазопрессина при остановке сердца обосновывается теоретическим улучшением коронарной перфузии за счёт повышения диастолического давления, что приводит к увеличению кровотока в миокарде левого желудочка при применении вазопрессина [104].

В экспериментальных моделях остановки сердца с ФЖ был показан синергетический эффект комбинации вазопрессина и адреналина по сравнению с одним вазопрессином или одним адреналином как в отношении улучшения кровотока в миокарде левого желудочка [105,106] и коронарного перфузионного давления [107–109], так и в отношении восстановления спонтанного кровообращения [108] и мозгового кровотока при проведении СЛР [105,106].

В моделях на свиньях с остановкой сердца по типу электрической активности без пульса и длительной СЛР раннее и позднее введение одного вазопрессина по сравнению с адреналином ассоциировалось со значительно более высокой частотой восстановления спонтанного кровообращения [110]. Превосходство вазопрессина над адреналином в достижении восстановления спонтанного кровообращения было показано в мета-анализе 33 сравнительных исследований на животных, но только в подгруппе остановки сердца с ФЖ [111].

В клинических исследованиях с участием пациентов с остановкой сердца сравнение одного вазопрессина в качестве терапии первой линии с одним адреналином не показало различий в выживаемости (**Таблица 5**).

Эти результаты позволяют предположить, что добавление вазопрессина в качестве препарата первой линии вместо адреналина может быть более эффективным для достижения восстановления спонтанного кровообращения у пациентов с ритмами, не требующих проведения дефибрилляции. Однако это не влияло на смертность или неврологические исходы.

Таблица 5. Вазопрессин по сравнению с адреналином в качестве терапии первой линии при остановке сердца: результаты РКИ



Исследование	Тип пациентов	n	Методы	Смертность	Другие результаты
Stiell et al. [112]	Внебольничная остановка сердца (78% нешоковые ритмы)	200	Рандомизация: вазопрессин 40 МЕ или адреналин 1 мг. При отсутствии эффекта: адреналин 1 мг каждые 3–5 минут	Нет значимых различий через 1 час и при выписке из стационара	Нет различий в частоте ВСК; Нет различий в неврологическом исходе
Lindner et al. [113]	Внебольничная остановка сердца с ФЖ, рефрактерной к дефибрилляции	40	Вазопрессин 40 МЕ или адреналин 1 мг. При отсутствии эффекта: стандартная терапия	Нет значимых различий в выживаемости при выписке из стационара	Более высокая выживаемость через 24 часа в группе вазопрессина; Тенденция к более высокой частоте успешной реанимации (70% в группе вазопрессина против 35% в группе адреналина; $p=0,06$); Нет различий в неврологическом исходе
Wenzel et al. [114]	Внебольничная остановка сердца	1186	Вазопрессин 40 МЕ или адреналин 1 мг. При отсутствии эффекта: второе введение исследуемого препарата. При отсутствии эффекта: стандартная терапия	У пациентов с асистолией: более высокая выживаемость при выписке из стационара в группе вазопрессина. Статистически значимых различий в выживаемости при выписке из стационара при ФЖ или БЭА не выявлено	Нет различий в неврологическом исходе; Более высокая частота успешной реанимации у пациентов, у которых не был достигнуто ВСК в группе вазопрессина и которые получали дополнительный адреналин. ВСК было значительно выше в группе аргинин-вазопрессина по сравнению с одним адреналином



Исследование	Тип пациентов	n	Методы	Смертность	Другие результаты
Gueugniaud et al. [115]	Внебольничная остановка сердца (81% с исходной асистолией)	2894	Рандомизация: вазопрессин 40 МЕ + адреналин 1 мг против одного адреналина 1 мг	Не выявлено значимых различий в выживаемости при выписке из стационара, в том числе в подгруппе пациентов с исходной асистолией	Нет различий в ВСК в общей популяции, включая пациентов с исходной асистолией; Более высокая частота ВСК при добавлении вазопрессина в небольшой подгруппе пациентов с БЭА (n=231); Нет различий в неврологическом исходе

Примечания: БЭА – беспульсовая электрическая активность; ВСК — восстановление спонтанного кровообращения; СЛР — сердечно-лёгочная реанимация; МЕ — международные единицы.

Наконец, крупное РКИ (N=2894 пациентов) не показало различий в частоте восстановления спонтанного кровообращения, смертности при выписке из стационара или неврологическом исходе при сравнении комбинации вазопрессина с адреналином и одного адреналина [115]. Результаты были сходными в подгруппе пациентов с первоначальной остановкой сердца вследствие асистолии (N=2396) [115].

Поскольку добавление глюкокортикоидов способствует повышению АД, применение вазопрессина в комбинации с гидрокортизоном было изучено во время остановки сердца (**Таблица 6**).

Таблица 6. Вазопрессин, адреналин и кортикостероиды против адреналина и плацебо при внутрибольничной остановке сердца: результаты РКИ

Исследование	Тип пациентов	n	Методы	Смертность	Другие результаты
Mentzelopoulos et al. [116]	Внутрибольничная остановка сердца (одноцентровое исследование)	100	Вазопрессин 20 МЕ (после каждой дозы адреналина, максимум 5 доз) с адреналином (1 мг) и метилпреднизолоном (40 мг, первый	Более высокая выживаемость при выписке из стационара в исследуемой группе (19% против 4%)	Более высокая частота ВСК в группе вазопрессина (81% против 52%)



Исследо- вание	Тип пациентов	n	Методы	Смертность	Другие результаты
			цикл) против плацебо и адреналина. Пациенты, пережившие 4 часа после остановки сердца в группе вазопрессина, получали внутривенный гидрокортизон в течение менее 7 дней		
Mentzelopoulos et al. [117]	Внутрибольничная остановка сердца (многоцентровое исследование)	300	Аналогично Mentzelopoulos et al. [116]	Более высокая вероятность выживания с хорошей церебральной производительностью в группе вазопрессина	Лучший неврологический исход в группе вазопрессина при выписке из стационара
Andersen et al. [118]	Внутрибольничная остановка сердца	501	Вазопрессин 20 МЕ (после каждой дозы адреналина, максимум 4 дозы) с адреналином (1 мг) и метилпреднизолоном (40 мг, первый цикл) против плацебо и адреналина. Инъекции гидрокортизона по протоколу не проводились	Нет значимых различий в смертности между двумя группами	Более высокая частота ВСК в группе вазопрессина (42% против 33%); Нет различий в неврологическом исходе между двумя группами

Сокращения: БЭА – беспульсовая электрическая активность; ВСК — восстановление спонтанного кровообращения; СЛР — сердечно-лёгочная реанимация; МЕ — международные единицы.

В трёх исследованиях сообщалось о более высокой частоте восстановления спонтанного кровообращения при комбинированном введении вазопрессина и кортикостероидов вместе с адреналином [116–118]. Однако крупнейшее исследование



(N=500) не показало улучшения неврологического исхода или выживаемости при выписке из стационара [118], как и долгосрочной выживаемости [119].

Следовательно, на сегодняшний день как рекомендации Европейского совета по реанимации [62,120], так и рекомендации Американской кардиологической ассоциации [121] не поддерживают применение вазопрессина во время остановки сердца.

В настоящее время проводится интервенционное рандомизированное исследование (NCT04591990) для оценки преимуществ (выживаемости и неврологического исхода) комбинации аргинин-вазопрессина и гидрокортизона по сравнению с норадреналином при постреанимационном шоке.

Вазопрессин при геморрагическом шоке

Обоснование применения вазопрессина при геморрагическом шоке основано на двух различных феноменах: тяжёлая кровопотеря ассоциируется с опосредованной оксидом азота сосудистой гипореактивностью как к эндогенному, так и к экзогенному норадреналину [122], и в течение первых 48 часов после тяжёлой травмы с геморрагическим шоком был описан относительный дефицит аргинин-вазопрессина (<10 пг/мл), возможно, связанный с повышенной потребностью в переливании компонентов крови [123].

В экспериментальных моделях неконтролируемого геморрагического шока (СрАД <20 мм рт. ст.) было показано, что вазопрессин не только повышает СрАД, но и улучшает краткосрочную выживаемость по сравнению с инфузионной терапией кристаллоидами [124,125] и адреналином [126]. Аналогично, на модели крыс с неконтролируемым геморрагическим шоком раннее введение низких доз аргинин-вазопрессина (0,4 МЕ/кг) в сочетании с норадреналином улучшало выживаемость по сравнению с одним вазопрессином или одним норадреналином [127].

Два небольших РКИ оценивали эффект вазопрессина у пациентов с острой травмой и гипотензией [128,129]. Оба исследования сообщили о снижении потребности в инфузионных растворах или компонентах крови в группе вазопрессина, но не выявили значимого влияния на смертность или другие вторичные исходы. Наблюдалась тенденция к меньшему числу случаев острого почечного повреждения, но она не достигла статистической значимости [129].

В настоящее время, основываясь на имеющихся данных, рекомендации не поддерживают применение вазопрессина при геморрагическом шоке.

Терлипрессин

Терлипрессин является пролекарством, которое превращается в лизин-вазопрессин под действием эндотелиальных пептидаз. Его высвобождение происходит медленно, а период полувыведения составляет примерно 6 часов. Терлипрессин обладает более



высокой специфичностью к V1-рецепторам, с аффинитетом примерно в шесть раз выше, чем к V2-рецепторам [130].

В комбинации с норадреналином добавление терлипрессина по сравнению с одним норадреналином не влияло ни на смертность, ни на прогрессирование органной недостаточности у пациентов с септическим шоком. Однако его применение значительно увеличивает частоту нежелательных явлений, особенно риск ишемии пальцев [131]. Это опасение усугубляется его длительным периодом полувыведения, который может продлевать или усугублять нежелательные явления при их возникновении. В связи с этим терлипрессин не рекомендуется для ведения септического шока.

Ангиотензин II

Ангиотензин II имеет короткий период полувыведения в плазме (примерно 30 секунд) [132] из-за быстрого ферментативного распада на активные метаболиты, такие как ангиотензин III и Ang (1–7), без значительного накопления, что требует непрерывной инфузии. Его распределение преимущественно внутрисосудистое, хотя тканевые эффекты могут сохраняться дольше [132,133].

Ангиотензин II представляет собой эндогенный октапептид, который повышает артериальное давление за счёт периферической вазоконстрикции, стимуляции секреции адренокортикотропного гормона и стимуляции постганглионарных симпатических волокон.

Эффекты ангиотензина II на венозный отдел изучены хуже, чем эффекты норадреналина. Экспериментальные исследования показывают, что ангиотензин II может индуцировать веноконстрикцию и снижать венозную ёмкость [134], потенциально увеличивая венозный возврат. Однако клинические данные у критически больных пациентов отсутствуют.

Было показано, что ангиотензин II оказывает преимущественно провоспалительные эффекты через активацию AT1-рецепторов, что приводит к усилению продукции цитокинов, окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции [135,136]. Однако эти эффекты зависят от контекста, и экспериментальные данные при септическом шоке позволяют предположить, что ангиотензин II также может модулировать воспалительный ответ и может ассоциироваться со снижением воспаления миокарда по сравнению с катехоламинами [137].

Введение ангиотензина II повышает СрАД у пациентов с вазоплегическим шоком [138–140] (**Рисунок 2**). Этот эффект сохраняется у пациентов, ранее получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, но не у пациентов, принимающих антагонисты рецепторов ангиотензина [141]. Пациенты, требовавшие наименьших доз норадреналина на момент включения ($<0,25$ мкг/кг/мин), с острым



почечным повреждением (KDIGO 3) или более высоким отношением ангиотензина I/II, по-видимому, получали пользу от введения ангиотензина II [142–144].

Пациенты с вазодилататорным шоком и повышенной концентрацией ренина могут представлять собой биологически значимый фенотип относительной недостаточности ренин-ангиотензиновой системы, характеризующийся нарушением превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Высокие уровни ренина ассоциировались с повышенной потребностью в вазопрессорах, большей тяжестью шока и худшими клиническими исходами [143]. В этом контексте ренин был предложен в качестве потенциального биомаркера для выявления пациентов с большей вероятностью ответа на экзогенный ангиотензин II, как показали *post hoc*-анализы исследования ATHOS-3 [145]. Однако этот подход остаётся гипотетическим и требует проспективной валидации перед внедрением в клиническую практику.

В настоящее время клинических данных недостаточно для поддержки рутинного применения ангиотензина II в клинической практике [27,32] (**Таблица 2**).

ИНО-ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Добутамин

Фармакология и механизм действия

Добутамин является синтетическим катехоламином, представляющим собой рацемическую смесь право- и левовращающих изомеров. Левовращающая форма действует как агонист α_1 -рецепторов, тогда как правовращающая форма преимущественно функционирует как агонист обоих типов β -рецепторов, и антагонист α_1 -рецепторов. Его период полувыведения составляет от 2 до 3 минут. После метилирования и конъюгации его метаболиты выводятся преимущественно через билиарную и мочевыделительную системы.

Гемодинамические эффекты добутамина обусловлены его прямым действием на эти рецепторы в сочетании со снижением симпатического тонуса, связанным с увеличением сердечного выброса. У здоровых людей СВ увеличивается прямо пропорционально дозе (и сывороточной концентрации) добутамина [146]. Ударный объём увеличивается при низких дозах добутамина, но достигает плато при более высоких дозах. При этих более высоких дозах увеличение СВ в основном обусловлено повышением ЧСС [146,147] (**Рисунок 3**). По мнению некоторых авторов, снижение сосудистого сопротивления обусловлено рефлекторным уменьшением симпатического тонуса, вызванным увеличением СВ, а не прямым действием добутамина [148]. Добутамин оказывает противоположные эффекты на сосудистое сопротивление: вазодилатацию за счёт своей правовращающей формы и вазоконстрикцию за счёт левовращающей формы.



Гемодинамические эффекты инотропных препаратов

	Катехоламины	Сенсибилизаторы ¹ к Ca^{2+}	Ингибиторы ФДЭ-3 ¹
	Добутамин	Левосимендан	Милринон и Эноксимон
Частота сердечных сокращений	↑	→	→ или ↑
Инотропный эффект	↑	↑	↑
Сердечный выброс	↑	↑	↑
Сократительная функция правого желудочка	↑	↑	↑
Среднее артериальное давление	↓	↓	→
Коронарный кровоток	↑	↑	↑
Спланхнический кровоток	↑ ²	↑ ²	неизвестно

Рисунок 3. Гемодинамические эффекты инотропных препаратов.

¹ Умеренное или отсутствие увеличения в зависимости от исследования.

² Увеличение спланхнического кровотока при инотропной терапии может отражать регионарный эффект или быть обусловлено общим увеличением сердечного выброса.

Добутамин у пациентов с септическим шоком

У пациентов с септическим шоком, как и у здоровых людей, добавление добутамина увеличивает ударный объем даже в низких дозах (от 5 мкг/кг/мин) без повышения АД. Повышение ЧСС наблюдается в основном при более высоких дозах (≥ 10 мкг/кг/мин) [149,150], но может возникать и при низких дозах в клинической практике. Увеличение СВ ассоциируется с повышением доставки кислорода (DO_2 [149,150].

Влияние на потребление кислорода (VO_2) варьирует в разных исследованиях. В одних исследованиях сообщается об увеличении VO_2 с повышением DO_2 после введения добутамина [149], тогда как в другом исследовании не наблюдалось увеличения VO_2 , несмотря на более высокую DO_2 [150]. Это увеличение VO_2 может объясняться либо зависимостью VO_2 от DO_2 , отражающей кислородный долг тканей, либо прямым термогенным эффектом добутамина, который вызывает повышение VO_2 независимо от DO_2 .

Пациенты с септическим шоком, у которых наблюдается улучшение VO_2 при введении добутамина, имеют более высокую выживаемость по сравнению с теми, у



кого такого улучшения не наблюдается [151,152]. Это может отражать сохранённую способность митохондрий к экстракции кислорода, а также выявление пациентов, у которых потребление кислорода остаётся по крайней мере частично зависимым от DO_2 , что представляет собой компонент, который может быть улучшен инотропной терапией.

Стратегия повышения DO_2 до супрафизиологических уровней путём добавления добутамина у пациентов, госпитализированных в ОИТ по поводу ОДН или сепсиса, не улучшила VO_2 по сравнению со стандартной терапией. Этот интервенционный подход привёл к более высокой внутрибольничной смертности и увеличил дозы препаратов, что подчёркивает потенциальный вред стратегий, направленных на достижение супрафизиологической доставки кислорода. Однако популяция исследования не была отобрана (например, отсутствовала сердечная недостаточность или низкая DO_2 на момент включения), а дозы добутамина увеличивались до 200 мкг/кг/мин, что не отражает типичную клиническую практику и увеличивает риск побочных эффектов [153].

Для взрослых пациентов с септическим шоком и сохраняющейся гипоперфузией, ассоциированной с сердечной дисфункцией, несмотря на адекватную инфузионную терапию и АД, Кампания по борьбе с сепсисом предлагает добавление добутамина к норадреналину или применение одного адреналина [27]. Однако ни одно исследование не оценивало специфически эффект добутамина у пациентов с септическим шоком и нарушенной доставкой кислорода.

Добутамин у пациентов с кардиогенным шоком

При кардиогенном шоке комбинация добутамина и норадреналина ассоциировалась с меньшим числом аритмий и более быстрой коррекцией гиперлактатемии по сравнению с адреналином [24]. Важно отметить, что применение добутамина при терминальной стадии хронической сердечной недостаточности ассоциируется с повышенной долгосрочной смертностью, несмотря на улучшение гемодинамических показателей и качества жизни [154,155]. Следовательно, его применение следует рассматривать в острых ситуациях, когда клиническая обратимость считается возможной.

В условиях интенсивной терапии, из-за его гипотензивного эффекта, добутамин не следует применять отдельно при тяжёлой артериальной гипотензии или с целью коррекции СрАД. Вместо этого его следует использовать в комбинации с норадреналином [31,32]. Перед применением добутамина необходимо скорректировать гиповолемию, чтобы убедиться, что пациент больше не зависит от преднагрузки. Кроме того, его применение требует постепенной титрации дозы с тщательным мониторингом как эффективности (например, тканевой перфузии — время капиллярного наполнения, мраморность кожи, диурез; сатурации кислорода в центральной



венозной крови [ScvO_2]; уровня лактата), так и переносимости (включая возникновение аритмий или артериальной гипотензии).

Увеличение сердечного индекса на фоне добутамина не обязательно указывает на увеличение DO_2 или VO_2 [152], а поскольку улучшение микроциркуляции на фоне добутамина может происходить независимо от макрогемодинамических параметров [156], важна повторная оценка SvO_2 или ScvO_2 вместе с сердечным выбросом после введения или эскалации доз добутамина. Добавление добутамина к пациентам с уже выраженной тахикардией не представляется целесообразным из-за риска ухудшения симптоматики.

В настоящее время Кампания по борьбе с сепсисом рекомендует применение добутамина в качестве инотропного средства при шоковых состояниях с миокардиальной дисфункцией и сохраняющейся органной гипоперфузией, несмотря на коррекцию гиповолемии и артериальной гипотензии [27]. Стратегия применения добутамина при сниженном сердечном выбросе в сочетании с норадреналином при септическом шоке не показала повышенного риска нежелательных эффектов по сравнению со стратегией применения одного адреналина [22].

В настоящее время проводится интервенционное рандомизированное исследование (NCT04166331) для оценки преимуществ добутамина при септическом шоке, ассоциированном с сердечной недостаточностью.

Левосимендан

Фармакология и механизм действия

Левосимендан представляет собой ино-вазодилататор, относящийся к классу кальций-сенситизирующих препаратов, действующих на миофиламенты. Связываясь с тропонином С, он стабилизирует комплекс тропонина С с кальцием, что усиливает и продлевает сокращение. Его высокоспецифичное и компартиментализированное ингибирование ФДЭ-3 может объяснять его благоприятные диастолические эффекты. Левосимендан способен открывать сарколеммальные и митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, что обеспечивает венозные и артериальные вазодилатирующие эффекты, в том числе на коронарных артериях. В отличие от добутамина, его инотропное и вазодилатирующее действие не увеличивает VO_2 [157].

Левосимендан метаболизируется в печени. Некоторые его метаболиты, такие как OR-1896 и OR-1855, имеют длительный период полувыведения и сохраняют активность, что приводит к клиническим эффектам, которые могут сохраняться в течение нескольких дней даже после 24-часовой инфузии левосимендана [158,159].

У пациентов с сердечной недостаточностью левосимендан увеличивает СВ за счёт увеличения ударного объёма [160–163] без существенного увеличения ЧСС [159], снижает ДЗЛК [159–162] и улучшает сократительную способность правого



желудочка [164] (**Рисунок 3**). Левосимендан снижает ОПСС, что приводит к снижению АД [161,162]. В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 1327 пациентов с острой сердечной недостаточностью без шока сравнивались левосимендан и добутамин. Применение левосимендана не влияло на выживаемость ни в общей популяции, ни у пациентов, получающих бета-блокаторы [165]. Однако применение левосимендана ассоциировалось с аритмическими осложнениями (такими как фибрилляция предсердий и желудочковые экстрасистолы) и гипокалиемией [165].

Было высказано предположение, что левосимендан может оказывать потенциальные противовоспалительные эффекты [166], причём в некоторых исследованиях сообщалось о снижении провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 [167]. Однако эти данные остаются противоречивыми [168] и в основном получены из небольших клинических или экспериментальных исследований, что ограничивает возможность окончательных выводов.

Левосимендан у пациентов с кардиогенным шоком

При кардиогенном шоке левосимендан также увеличивает СВ [169–171] без существенного увеличения ЧСС. Его действие приводит к снижению систолического АД из-за уменьшения сосудистого сопротивления [169,171]. По сравнению с добутамином, левосимендан приводит к более выраженному увеличению СВ [170]. Однако единственное исследование, сравнивавшее левосимендан с добутамином, было недостаточно мощным для оценки потенциального влияния на смертность. В настоящее время проводится исследование LevoHeartShock (NCT04020263), целью которого является сравнение левосимендана с добутамином для ответа на этот вопрос.

Левосимендан у пациентов с септическим шоком

При септическом шоке десенситизация кальциевых миофиламентов играет важную роль в патофизиологии септической миокардиальной дисфункции, что делает левосимендан потенциально ценным вариантом в этом контексте. В исследовании с участием 28 пациентов с сохраняющейся сердечной недостаточностью вследствие сепсис-индуцированной кардиомиопатии после 48 часов лечения добутамином участники были рандомизированы для продолжения добутамина (без эскалации дозы) или получения левосимендана вслепую. Результаты продемонстрировали большее увеличение сердечного индекса, DO_2 и VO_2 в группе левосимендана [172]. Однако добавление левосимендана в неотобранной популяции пациентов с септическим шоком не снижало смертность по сравнению с плацебо (исследование LEOPARDS) [173].

Мета-анализы, сравнивающие добутамин и левосимендан при септическом шоке, показали противоречивые результаты в отношении улучшения смертности



при применении добутамина [174,175]. Ни одно крупномасштабное исследование не сравнивало левосимендан с добутамином при септическом миокардите у пациентов с септическим шоком. Современные данные и международные рекомендации не поддерживают рутинное применение левосимендана у пациентов с септическим шоком, даже в случаях септического миокардита [27].

Милринон и эноксимон

Милринон и эноксимон относятся к ингибиторам фосфодиэстеразы и классифицируются как некатехоламинергические инотропные препараты. Они действуют путём ингибирования фосфодиэстеразы III типа, которая преимущественно локализована в сердце и сосудистой гладкой мускулатуре. Это ингибирование повышает внутриклеточные уровни цАМФ, что, независимо от активации поверхностных рецепторов, стимулирует протеинкиназу и повышает концентрацию саркоплазматического кальция. Период полувыведения милринона и эноксимона длиннее, чем у добутамина: у милринона он составляет от 90 до 150 минут, а у эноксимона — от 240 до 420 минут. Их элиминация осуществляется преимущественно через почки (для милринона) и через печень (для эноксимона). Эти препараты обычно вводятся в виде непрерывной инфузии после нагрузочной дозы. Из-за их фармакокинетического профиля существует риск кумуляции при длительном введении, особенно у критически больных пациентов или у пациентов с почечной недостаточностью.

У здоровых людей и при хронической сердечной недостаточности как милринон, так и эноксимон увеличивают сократимость сердца и, в меньшей степени, частоту сердечных сокращений. Их системные и лёгочные вазодилатирующие эффекты значительны, но СрАД обычно остаётся в пределах нормы благодаря сопутствующему увеличению сердечного выброса. Милринон специфически снижает постнагрузку правого желудочка [176] (**Рисунок 3**). Милринон оказывает выраженные лёгочные вазодилатирующие эффекты, приводя к снижению лёгочного сосудистого сопротивления и постнагрузки правого желудочка, что может быть преимуществом у пациентов с дисфункцией правого желудочка и повышенным лёгочным давлением [177,178]. Все эти эффекты являются дозозависимыми.

При острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности без шока милринон не улучшает выживаемость по сравнению с плацебо [179]. У пациентов с тяжёлой хронической сердечной недостаточностью пероральный милринон ассоциируется с повышенной смертностью [180].

При кардиогенном шоке милринон сравнивали с добутамином, и он не влияет на комбинированные исходы, включая смертность и сердечно-сосудистые осложнения [181].



В настоящее время отсутствуют экспериментальные или клинические данные по применению милринона у пациентов с септическим шоком. Кроме того, на основании имеющихся данных милринон не рекомендуется для ведения пациентов с септическим шоком [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инотропная и вазопрессорная терапия играет решающую роль в ведении критически больных пациентов в отделениях интенсивной терапии, особенно при шоковых состояниях. Их эффекты тесно связаны с лежащими в основе физиологическими механизмами, что требует продуманного применения имеющихся данных для оптимизации их использования. В то время как норадреналин остаётся вазопрессором первой линии при большинстве случаев септического и дистрибутивного шока, адъювантные терапии, такие как вазопрессин, добутамин и появляющиеся методы лечения, например, ангиотензин II, могут приносить пользу в конкретных клинических ситуациях. Выбор и титрация этих препаратов должны быть индивидуализированы с балансированием эффективности и переносимости. Хотя высококачественные доказательства остаются ограниченными, концепция индивидуализированного гемодинамического управления набирает популярность и может представлять собой перспективное направление для оптимизации исходов пациентов. Будущие исследования должны быть сосредоточены на уточнении отбора пациентов, изучении терапевтических комбинаций, а также на определении оптимального времени начала и продолжительности вмешательств для улучшения исходов в этой сложной популяции пациентов.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Hemodynamics (2026) 2:e0027 DOI: 10.1097/hd9.0000000000000027