SHOCK, Vol. 66, No. 4, pp. 882–891, 2026

OPEN

VASOACTIVE AGENT THERAPY IN SEPTIC SHOCK: FROM MONOTHERAPY BATTLES TO TAILORED HEMODYNAMIC OPTIMIZATION

Mingyang Zhu,[1] Yuxiang Zhang,[1] and Wenming Liu[1,2]

[1]Department of Citical Care Medicine, The Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou No. 2 People's Hospital, Changzhou 213100, China; [2]Department of Critical Care Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Терапия вазоактивными препаратами при септическом шоке: от дискуссий о монотерапии к персонализированной оптимизации гемодинамики

Перевод А.А. Науменко

Южно-Сахалинск

2026 год

РЕЗЮМЕ

Стабилизация гемодинамики и поддержание перфузии органов являются ключевыми элементами ведения пациентов с септическим шоком. Эти цели достигаются путем инфузионной терапии и применения вазоактивных препаратов, что позволяет выиграть время для проведения этиотропного лечения. В соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign (SSC), особое внимание уделяется оптимизации тактики применения вазоактивных средств, в частности — стратегии «протективного управления гемодинамикой». Анализ ключевых исследований, проведенных за последние 25 лет, свидетельствует о смене парадигмы вазопрессорной терапии: от эмпирического подхода к стратегии, ориентированной на достижение конкретных целей. Эта эволюция углубила понимание соотношения пользы и риска при использовании вазоактивных препаратов и способствовала формированию новой концепции, касающейся перфузии и защиты органов. В рамках этого подхода стратегии ведения пациентов трансформировались: на смену простой ориентации на показатели гемодинамики пришли комплексные протоколы («пакеты» мероприятий), объединяющие мониторинг перфузии органов, микроциркуляции и кислородного обмена. Достигнутый прогресс позволил оптимизировать выбор препаратов, определить безопасные диапазоны дозирования и, в конечном счете, способствовал широкому внедрению концепций комбинированной и мультимодальной терапии. В данном обзоре описывается этот путь развития; авторы обобщают данные о пересмотре роли традиционных препаратов и рассматривают стратегии «декатехоламинизации», стремясь тем самым расширить возможности терапевтического вмешательства. Ожидается, что интеграция искусственного интеллекта и геномной медицины позволит в дальнейшем совершенствовать стратегии персонализированного ведения пациентов с септическим шоком.

ВВЕДЕНИЕ

Гемодинамическая реанимация при септическом шоке сосредоточена на трёх непреложных целях:

1) восстановлении среднего артериального давления (СрАД),
2) восстановлении тканевой перфузии и
3) обратном развитии клеточной метаболической дисфункции.

Роль вазоактивных препаратов в лечении септического шока претерпевает глубокую трансформацию — переход от эмпирической поддержки к прецизионно управляемому ведению. Этот эволюционный путь, проложенный серией знаковых исследований, был отмечен как прорывами, меняющими парадигму, так и отрезвляющими уроками. Он заставляет нас задаться вопросами: какие ключевые доказательства изменили современную терапевтическую логику? Каковы движущие силы и границы перехода от монотерапии к комбинированным стратегиям? Пришло время синтезировать ответы. Интегрируя предшествующий опыт и новые данные, мы стремимся

предложить чёткую дорожную карту для преодоления текущих узких мест в реанимации шока и определения будущих инновационных направлений.

Переход от эмпирического к целенаправленному гемодинамическому управлению

В 1992 году консенсус Американской коллегии торакальных врачей/Общества критической медицины определил сепсис как вызванный инфекцией синдром системного воспалительного ответа (Sepsis 1.0) [1]. Хотя это повысило осведомлённость о сепсисе, консенсус всё ещё не содержал внедряемого протокола, о чём свидетельствовала высокая смертность в ОИТ — около 50% в то время [2]. Кампания «Выживание при сепсисе» (SSC) XXI века была нацелена на снижение смертности от сепсиса примерно на 50% и одобрила как норадреналин, так и дофамин в качестве вазопрессоров первой линии [3].

В 2001 году Rivers at al. [4] предложили раннюю целенаправленную терапию (EGDT), продемонстрировав значительное снижение 28-дневной смертности [33,3% против 49,2%; относительный риск (RR) 0,58 (95% ДИ 0,39–0,87), P=0,01]. EGDT формализовала протокол реанимации в виде пакета вмешательств через измеримые гемодинамические цели, что было быстро принято в качестве стандарта помощи благодаря преимуществу в выживаемости и ознаменовало фундаментальный сдвиг в сторону целенаправленного управления при септическом шоке. С 2004 по 2012 год руководства SSC [5–7] рекомендовали EGDT в качестве стандартного протокола для 6-ти часового пакета помощи. Однако через десятилетие после внедрения протокола EGDT три крупных многоцентровых исследования — ProCESS (США) [8], ARISE (Австралия/Новая Зеландия) [9] и ProMISe (Великобритания) [10] — вызвали глубокое осмысление и скептицизм в отношении EGDT, продемонстрировав отсутствие статистически значимых различий в клинических исходах между стандартной терапией и EGDT. Хотя эти результаты, по-видимому, опровергают EGDT, новые протоколы характеризовались отказом от статических целей EGDT, а именно ЦВД и насыщения смешанной венозной крови кислородом (SvO_2) или насыщения кислородом центральной венозной крови ($ScvO_2$), в пользу альтернативных маркеров и методов динамической оценки. Нельзя не учитывать, что, поскольку принципы EGDT глубоко укоренились, начальная реанимация в отделениях неотложной помощи во всех трёх исследованиях привычно следовала постулатам EGDT, что делало контаминацию исследования неизбежной. Следовательно, терапевтическую философию EGDT не следует полностью отвергать, ибо хорошо забытое старое вновь становится новым.

Руководство SSC 2016 года [11] исключило количественные статические маркеры (ЦВД и SvO_2/$ScvO_2$) в пользу динамических оценок, включая прикроватное УЗИ, пассивный подъём ног и время наполнения капилляров, среди прочего. Этот

сдвиг представлял собой не отказ от EGDT, а эволюцию, которая интегрировала оптимизацию макро- и микроциркуляции, сохраняя основной принцип протокола — целенаправленную реанимацию. Знаковым достижением этой эпохи стало установление консенсусной конечной точки для ведения септического шока, которая принципиально направлена на обратное развитие тканевой гипоксии и интеграцию гемодинамики, тканевой перфузии и оксигенации. Основываясь на доказательствах того, что избыточная инфузионная терапия и высокое ЦВД повышают риск острого почечного повреждения (ОПП)/заместительной почечной терапии (ЗПТ) и ухудшают исходы, ЦВД больше не будет использоваться в качестве конечного показателя восстановления, а лишь как один из методов динамической оценки для руководства инфузионной терапией [12,13]. Соответственно, руководство SSC 2021 года рекомендует набор динамических параметров для управления реанимацией вместо физикального обследования или только статических параметров. К ним относятся: время наполнения капилляров, ответ на пассивный подъём ног или болюс жидкости; ударный объём, вариабельность ударного объёма, вариабельность пульсового давления и эхокардиография (когда доступна); а также такие параметры, как $SvO_2/ScvO_2$, лактат и скорость клиренса лактата, которые дают представление о динамической эволюции микроциркуляции и тканевого метаболизма [8–10]. Это знаменует переход от погони за жёсткими параметризованными целями к пакету помощи, ориентированному на тканевую и клеточную перфузию.

ОЦЕНКА ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПРОФИЛЬ ПОЛЬЗА-РИСК

Исправление исторических заблуждений

Долгое время в медицинском сообществе существовали ошибочные представления о норадреналине: исследования, опубликованные в American Journal of Physiology в 1975 [14] и 1989 [15] годах, предполагали, что инфузия высоких доз (превышающих 5 мкг/мин) в почечную артерию павианов может вызывать ишемию коркового вещества почек. Эти исследования утверждали, что норадреналин связывается с α-рецепторами как афферентных, так и эфферентных артериол почки, и что высокие дозы норадреналина могут снижать почечную перфузию и уменьшать скорость клубочковой фильтрации. Аналогичное заблуждение существовало в отношении вазопрессина. Ошибочно считалось, что вазопрессин вызывает констрикцию эфферентных, а не афферентных артериол почки, тем самым повышая перфузионное давление в почках и скорость клубочковой фильтрации. Основываясь на этих данных, применение норадреналина рассматривалось скептически.

Из-за технических ограничений того времени понимание микроциркуляции было фрагментарным, что исключало точное механистическое объяснение фармакологии вазопрессоров. В этот период гемодинамическое управление при шоке оставалось эмпирическим и было сосредоточено в первую очередь на общем улучшении

перфузии органов, при недостатке высококачественных доказательств относительно применения вазоактивных препаратов.

С тех пор как Rivers at al. [4] впервые предложили четыре чёткие цели гемодинамического управления: ЦВД (8–12 мм рт. ст.), СрАД (≥65 мм рт. ст.), диурез (≥0,5 мл/кг/ч) и SvO_2 (≥65%), лечение шока приобрело свою первую протоколизированную основу. Одновременно вопрос о том, какой вазоактивный препарат обеспечивает наилучшие органопротективные эффекты, естественно, стал темой большого интереса. В ответ на это ведущие журналы, такие как New England Journal of Medicine, опубликовали несколько высококачественных многоцентровых исследований [16–18] по терапии вазоактивными препаратами при шоке. Эти исследования предоставили подробные доказательства, разъясняющие различия в эффективности и профилях безопасности различных вазоактивных препаратов при септическом шоке, и выявили, что их профили нежелательных явлений существенно различаются, включая: впервые возникшие сердечные аритмии, ОПП, потребность в ЗПТ и микроциркуляторную дисфункцию, среди прочего. Это способствовало проведению сравнительных исследований различных вазоактивных препаратов и изучение комбинированной терапии [16,17,19].

Катехоламин-индуцированный аритмогенный риск

В исследовании VASST [16] 779 пациентов с септическим шоком были рандомизированы для сравнения вазопрессина и норадреналина; было показано, что частота остановки сердца выше при применении норадреналина (2,1% против 0,8%, *P*=0,14), но при этом ишемия пальцев чаще возникала при использовании вазопрессина (2,0% против 0,5%, *P*=0,11); статистически значимых различий по смертности или серьёзным нежелательным явлениям между группами выявлено не было. В то время влияние дозы вазопрессора на частоту нежелательных явлений ещё не было признано.

Исследование CAT [20] сравнило норадреналин и адреналин и выявило, что применение адреналина ассоциировалось с более выраженной тахикардией (начало в течение 4 часов и сохранение до 24 часов), что стало одной из причин досрочного прекращения исследования (4/18 в группе адреналина против 1/4 в группе норадреналина). Мощный агонистический эффект адреналина в отношении β1-адренергических рецепторов был более выражен у пациентов с исходной дисфункцией сердца [21], что подтверждает его потенциал провоцировать аритмии и указывает на необходимость осторожности в популяциях высокого риска.

Знаковое исследование SOAP II [18], в которое были включены 1679 пациентов с шоком [в том числе 1044 (62,2%) с септическим шоком], предоставило беспрецедентные доказательства сравнения дофамина и норадреналина. Исследование продемонстрировало значительно более высокую частоту аритмий при применении дофамина, в частности ФП (24,1% против 12,4%, *P* <0,001), и тенденцию к увеличению

смертности в ОИТ [50,2% против 45,9%; ОШ 1,19 (95% ДИ 0,98–1,44), *P*=0,07]. Последующий мета-анализ [22] подтвердил эти данные, показав, что дофамин был связан с повышенным риском смертности [ОР 1,12 (95% ДИ 1,01–1,20), *P*=0,035] и более высокой частотой аритмий [ОР 2,34 (95% ДИ 1,46–3,77), *P*=0,001]. Другое исследование [19] с достаточным размером выборки проанализировало две пары вазоактивных препаратов: норадреналин против вазопрессина и норадреналин против дофамина. Было обнаружено, что норадреналин связан с более низкой частотой кардиальных нежелательных явлений по сравнению с дофамином [ОШ 0,15 (95% ДИ 0,05–0,43), *P*=0,0005], тогда как между норадреналином и вазопрессином значимых различий не наблюдалось [ОШ 1,30 (95% ДИ 0,73–2,32), *P*=0,38]. Эти убедительные доказательства закрепили норадреналин в качестве вазопрессора первой линии при реанимации шока и непосредственно привели к тому, что руководства SSC 2012 [7] и 2016 [11] годов рекомендовали не использовать дофамин в качестве препарата первой линии при септическом шоке.

В 2021 году как адреналин, так и дофамин были переведены во вторую линию (статус альтернативных препаратов), причём дофамин рассматривался только в отдельных случаях, например, у пациентов с абсолютной брадикардией или документированными противопоказаниями к норадреналину [23]. Вторичный анализ [24] исследования SOAP II подтвердил, что дофамин не следует использовать в качестве препарата первой линии при любом типе шока, особенно у пациентов высокого риска с повышенной смертностью.

Влияние на функцию почек и микроциркуляцию

В исследовании VANISH 2016 года [17] было продолжено изучение вазопрессина в сравнении с норадреналином, начатое в исследовании VASST, со специфической оценкой ренопротективных исходов при септическом шоке. Хотя значимых различий по частоте почечной недостаточности или смертности между группами выявлено не было, вазопрессин продемонстрировал снижение потребности в ЗПТ [25,4% против 35,3%, абсолютная разница −9,9% (95% ДИ от −19,3% до −0,6%)]. Эти данные позволяют предположить потенциальные ренопротективные преимущества вазопрессина в данной популяции.

В анализе подгрупп исследования CAT [20] было обнаружено, что в группе адреналина лактатацидоз и гипергликемия встречались чаще, чем в группе норадреналина, но не было выявлено, что адреналин вызывает новую органную дисфункцию. Фактически академическое сообщество больше обеспокоено потенциальным риском нарушения спланхатического кровообращения при применении адреналина [25–27], поскольку это более тесно связано с прогнозом при септическом шоке. Однако включённые в это исследование случаи не были репрезентативными из-за рандомизации как циркуляторного, так и септического шока. Тот факт, что во многих

случаях шок разрешался в течение 48 часов, указывал на более высокую долю циркуляторного шока (который часто быстро разрешается после устранения причины), что свидетельствует о том, что исследование не могло точно отразить фармакологические профили двух препаратов при септическом шоке, а также иллюстрирует различия профилей адреналина при септическом и циркуляторном шоке.

Исследование [28], проведённое во время 6-ти месячной нехватки норадреналина в 26 больницах США, задокументировало повышенную смертность среди пациентов с септическим шоком, получавших фенилэфрин или дофамин в качестве альтернатив [35,9% (9283/25 874) против 39,6% (777/1961); абсолютная разница смертности 3,7% (95% ДИ 1,5–6,0%); скорректированное отношение шансов 1,15 (95% ДИ 1,01–1,30); *P*=0,03]. Этот анализ неожиданно продемонстрировал клинические недостатки фенилэфрина и дофамина в качестве альтернатив вазопрессоров. В контексте предыдущих данных о микроциркуляторной и почечной дисфункции, связанной с дофамином [29] и фенилэфрином [30], эти результаты дополнительно подчёркивают двойные преимущества норадреналина как в органопротекции, так и в прогностических исходах. Мета-анализ 2015 года [19] всесторонне оценил вазопрессоры при септическом шоке, создав рейтинг вероятности смертности на основе площади под кривой кумулятивного ранжирования, от лучшего к худшему: норадреналин-добутамин (площадь под кривой кумулятивного ранжирования: 0,2648), адреналин (0,3473), терлипрессин (0,379), норадреналин-адреналин (0,3943), терлипрессин-норадреналин (0,3967), вазопрессин (0,4212), терлипрессин-добутамин (0,5423), норадреналин отдельно (0,5752), фенилэфрин (0,6796), норадреналин-допексамин (0,7279) и дофамин (0,7718). Комбинация норадреналин-добутамин имела наивысшую вероятность быть оптимальным режимом для улучшения выживаемости, что может быть поддержано её способностью обращать тканевую гипоперфузию. Альтернативные норадреналину препараты обычно имели общие проблемы, прежде всего почечное повреждение (включая повышенную потребность в постоянной ЗПТ) и более высокий риск аритмий (преимущественно фибрилляции предсердий). Эти относительно объективные и достоверные данные информируют выбор клинических вазопрессоров. Руководство 2016 года [11] одобрило безопасность норадреналина в качестве краеугольного препарата, признав его незаменимое преимущество как вазопрессора первой линии для пациентов с септическим шоком, с вазопрессином и адреналином в качестве альтернатив второй линии, при этом рекомендуя по возможности избегать дофамина.

Влияние катехоламинергических средств на функцию мозга

Исследования нейробиологического воздействия катехоламинов развивались вместе с прогрессом в изучении сепсис-ассоциированной энцефалопатии. В последние годы всё более глубоким становится понимание долгосрочных исходов сепсиса, особенно в отношении сепсис-ассоциированной энцефалопатии. С одной стороны, существует

тесная связь между сепсис-ассоциированной энцефалопатией, шоком и делирием; с другой стороны, дисфункция мозга, вызванная делирием, может служить маркером долгосрочного прогноза, а влияние катехоламинов на функцию мозга открыло новые исследовательские горизонты. В модели геморрагического шока у крыс [31] ранняя вазопрессорная терапия в течение 1 часа после инфузионной реанимации снижала риски перегрузки объёмом и отёка мозга по сравнению с отсроченным началом. Текущая парадигма выступает за инициацию вазопрессоров на основе уровня СрАД, а не пассивного ожидания неудачи инфузионной реанимации [32].

Хорошо известно, что гипотензия является важной причиной делирия и повреждения мозга при септическом шоке. Напротив, для пациентов с сепсис-ассоциированной энцефалопатией с нарушенной цереброваскулярной ауторегуляцией значительная гипертензия может быть столь же вредной [33] — уязвимость, выявленная исследованиями, связывающими превышение артериальным давлением диапазона ауторегуляции с послеоперационным делирием [34]. Патологическая основа заключается в системном воспалительном ответе во время септического шока, который приводит к дисфункции сосудистого эндотелия, нарушению церебральной перфузии и повреждению гематоэнцефалического барьера — всё это ключевые факторы септической энцефалопатии. В этом процессе вазоактивные препараты могут играть усугубляющую роль.

Диапазон ауторегуляции мозгового кровотока обычно составляет при церебральном перфузионном давлении от 60 до 150 мм рт. ст., который сужается после повреждения мозга [35]. Исследования ауторегуляции у взрослых [36] указывают, что нижний предел СрАД составляет от 40 до 90 мм рт. ст.; колебания АД за пределами этого порога превышают регуляцию мозгового кровотока, создавая дополнительные риски для повреждения мозга и почек [37]. Раннее восстановление церебральной перфузии имеет решающее значение для улучшения функции ауторегуляции и защиты мозга.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЧРЕЗМЕРНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ КАТЕХОЛАМИНОВ И ПРОГНОЗОМ

Фармакодинамика катехоламинов демонстрирует выраженную межиндивидуальную вариабельность. Эти препараты вызывают физиологические реакции исключительно при превышении пороговых концентраций: примерно 100 пг/мл для адреналина против 1000 пг/мл для норадреналина, с логарифмически линейными зависимостями концентрация-эффект [38]. Примечательно, что максимальная эффективность требует доз, превышающих пороговые значения в 100-1000 раз — существенно превышающих обычные клинические диапазоны дозирования. Следовательно, значительная вариабельность индивидуального ответа означает, что для достижения эквивалентных терапевтических эффектов могут потребоваться значительно различающиеся дозы у разных пациентов [39]. Это создаёт «резервуар

риска», где более высокие дозы накапливают потенциал нежелательных явлений, увеличивая вероятность последующих осложнений.

Фармакодинамический ответ на норадреналин более подвержен влиянию тяжести заболевания [40]. В состояниях шока сопутствующий ацидоз, гипоксия, гипокальциемия, относительная недостаточность кортикостероидов, нарушение сопряжения агонист-рецептор и гипореактивность рецепторов [41] в совокупности ослабляют его прессорную эффективность и провоцируют развитие рефрактерного шока. В частности, во время прогрессирования сепсиса гиперактивация симпатической нервной системы и повышенные уровни эндогенных катехоламинов [42] в сочетании с воспалительными медиаторами и бактериальными токсинами [43] запускают даунрегуляцию [*медленное уменьшение количества рецепторов на поверхности клетки в ответ на длительное или избыточное воздействие агониста*] и десенситизацию [*быстрое снижение функции рецептора например, из-за фосфорилирования, часто обратимое*] адренергических рецепторов, что снижает чувствительность к препаратам. Когда катехоламины используются в высоких дозах в течение длительного времени, это приводит к прогрессирующему насыщению адренергических рецепторов и даже вызывает внутренние функциональные изменения, десенситизацию рецепторов и даунрегуляцию [44] — феномен, обозначаемый как «катехоламиновая резистентность». В этом контексте, если нет специфических показаний, связанных с дисфункцией сердца, добавление другого катехоламина (например, добутамина или адреналина) будет иметь сомнительную эффективность. Следовательно, вазопрессин или ангиотензин II могут представлять более подходящие альтернативы, особенно при дистрибутивном шоке.

Неблагоприятные эффекты нарастающих кумулятивных доз катехоламинов выходят за рамки снижения прессорной эффективности и включают увеличение риска дозозависимых нежелательных эффектов [45]. Чрезмерная стимуляция катехоламинами сосудистых α-адренергических рецепторов вызывает интенсивную вазоконстрикцию, что наиболее часто приводит к периферической циркуляторной ишемии (в основном ишемии и некрозу пальцев) и висцеральной ишемии; чрезмерная стимуляция миокардиальных β-адренергических рецепторов также может приводить к аритмиям, особенно фибрилляции предсердий.

Введение катехоламинов демонстрирует дозозависимую сигмоидную связь с летальностью при септическом шоке [46]. Этот феномен связан с насыщением рецепторов норадреналина и гетерогенностью их плотности [47]. Не существует чётко определённого порога для введения высоких доз катехоламинов. Примечательно, что дозы норадреналина >1 мкг/кг/мин независимо предсказывают летальность при септическом шоке (P <0,001), с 90-дневной летальностью, приближающейся к 90% [48]. Важно, что не было продемонстрировано значимой корреляции между летель-

ностью и длительностью инфузии (*P*=0,09). Кумулятивная доза катехоламинов служит надёжным прогностическим индикатором при септическом шоке. Одно исследование [49], анализирующее множество показателей, выявило, что среди различных предикторов (таких как уровни лактата и оценка по шкале SOFA) средняя доза норадреналина продемонстрировала наибольшую прогностическую ценность с площадью под ROC-кривой 0,76. Это значение (95% ДИ 0,66–0,86, *P* <0,001) указывает на превосходную прогностическую эффективность. Полученное пороговое значение 0,75 мкг/кг/мин обеспечивало 73% чувствительности и 74% специфичности для прогнозирования летальности. Многофакторный анализ с поправкой на исходные состояния, такие как оценка по шкале SOFA и другие конфаундеры, показал, что доза норадреналина >0,75 мкг/кг/мин связана с 6,04-кратным увеличением риска летальности в ОИТ (95% ДИ 2,42–15,06, *P* <0,001) по сравнению с дозами ниже порога. Соответственно, международный консенсус [23] рекомендует поддерживать дозы норадреналина в пределах 0,25–0,5 мкг/кг/мин. Поэтому, когда требуемая доза превышает этот диапазон, особенно приближаясь к критическому порогу 0,75 мкг/кг/мин, это не только сигнализирует о прогрессировании тяжести состоянии, но и предполагает, что монотерапия норадреналином может перестать быть оптимальной. Клиницисты должны своевременно корректировать стратегию вазопрессорной терапии, например, рассматривая добавление препаратов с другими механизмами действия, таких как вазопрессин или ангиотензин II.

Было отмечено [50], что низкие дозы норадреналина в начальной фазе шока оказывают незначительное влияние на микроциркуляцию. Однако за длительную инфузию приходится платить высокую цену — глубокое нарушение микроциркуляции. α-адренергическая стимуляция венозного и артериального русла норадреналином способствует рекрутированию ненапряжённого объёма. Хотя этот механизм увеличивает объём макроциркуляции, он одновременно снижает поток через легко спадающиеся микроциркуляторные сосуды, в конечном итоге нарушая равновесие распределения микроциркуляторного потока. Два более ранних противоречивых исследования [51,52] представили противоречивые данные относительно пользы и вреда вазопрессоров для микроциркуляторного кровотока. Но по своей сути это вопрос времени и методологии использования вазоактивных препаратов [53].

В настоящее время окончательно установлено, что доза норадреналина имеет чёткое прогностическое значение [54] и демонстрирует отчётливую нелинейную дозозависимую связь [55]. Этот вывод разрешает предыдущие противоречия, выходя за рамки упрощённой дихотомии механизмов вазопрессоров, и требует от клиницистов: 1) определить безопасный верхний предел введения норадреналина; 2) применять целенаправленные меры для противодействия потенциальным рискам микроциркуляторного повреждения, например, с помощью физиотерапии или препаратов, улучшающих микроциркуляцию. Очевидно, что принцип «меньше значит больше»

должен применяться как к вазоактивным препаратам, так и к инфузионной реанимации.

ОПТИМИЗАЦИЯ ВАЗОПРЕССОРНОЙ ТЕРАПИИ: ИЗУЧЕНИЕ ДЕКАТЕХОЛАМИНИЗАЦИИ И МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ СТРАТЕГИЙ

Изучение комбинированной терапии и декатехоламинизации

Мета-анализ 2018 года [56], включавший 23 РКИ с общим числом 3088 пациентов с дистрибутивным шоком, сравнил различия в частоте фибрилляции предсердий между комбинированной терапией вазопрессином с катехоламинами и монотерапией катехоламинами. Результаты продемонстрировали значительно более низкий риск фибрилляции предсердий при применении вазопрессина [21,5% (159/739) против 29,7% (215/723); относительный риск (ОР) 0,77 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,88); разница рисков (РР) −0,06 (95% ДИ от −0,13 до 0,01)] и умеренно сниженный риск смертности [ОР 0,89 (95% ДИ 0,82–0,97); РР −0,04 (95% ДИ от −0,07 до 0,00)].

Что касается сроков добавления вазопрессина, исследование 2022 года [57] продемонстрировало, что его инициация при более высокой дозе, эквивалентной норадреналину (≥15 мкг/мин), была связана с повышенной госпитальной летальностью (абсолютный прирост 20,7% на каждые 10 мкг/мин увеличения дозы, эквивалентной норадреналину). Напротив, исследование VASST [16] показало, что у пациентов с менее тяжёлым септическим шоком, получавших умеренные дозы норадреналина (5–14 мкг/мин), добавление вазопрессина значительно снижало 90-дневную летальность по сравнению с монотерапией норадреналином [35,8% против 46,1%; *P*=0,04; абсолютное снижение риска −10,4% (95% ДИ 0,4–20,3); ОР 0,78 (95% ДИ 0,61–0,99)]. Эти результаты указывают на то, что раннее добавление на начальных стадиях заболевания полезно, тогда как позднее добавление, когда уже развился тяжёлый сосудистый паралич, может быть вредным.

Учитывая, что вазопрессин обладает плейотропными эффектами (V1a, V1b и V2) и полезен не при всех случаях септического шока, производное вазопрессина селепрессин, селективный агонист V1a-рецепторов, имеет потенциальные дополнительные преимущества [58,59] по сравнению с неселективным вазопрессином, демонстрируя положительные перспективы в исследованиях на животных [60,61] и клинических испытаниях [62,63]. Будущие исследования должны продолжить изучение [64]: 1) органоспецифических эффектов селепрессина (например, влияния на почечную недостаточность); 2) поиска предпочтительных подгрупп пациентов; и 3) оптимальных сроков введения.

Ещё одним важным комбинированным вазопрессором является ангиотензин II. Исследование ATHOS-3 2017 года [65] [N = 344 рандомизированы; 321 проанализирован (ангиотензин II = 163, плацебо = 158)] подтвердило, что у пациентов с вазо-

дилататорным шоком, рефрактерным к обычной терапии, комбинация с ангиотензином II значительно повышала артериальное давление и достигала катехоламин-сберегающего эффекта. Пост-хок анализ [66] подгруппы ОПП, получавшей ЗПТ на исходном уровне, показал, что ангиотензин II обеспечивал значительную почечную пользу для таких пациентов. Примечательно, что это часто является вариантом для рефрактерного шока с плохим ответом на катехоламины.

Механистические исследования [67] предполагают, что при септическом шоке наблюдается снижение активности циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и повышение соотношения ангиотензин I/ангиотензин II, что указывает на нарушение функции классического пути ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и относительный дефицит эндогенного ангиотензина II. Кроме того, было высказано предположение, что при кардиогенном шоке может возникать феномен «ускользания АПФ», также приводящий к относительному дефициту ангиотензина II [68]. Следовательно, экзогенное введение ангиотензина II потенциально может восстановить опосредованную ренин-ангиотензин-альдостероновой системой регуляцию артериального давления [69]. Однако его применение у таких пациентов, как пациенты с кардиогенным шоком, должно тщательно балансировать краткосрочную пользу прессорного эффекта против потенциальных долгосрочных рисков повреждения миокарда [70]. Напротив, при септическом шоке, в центре которого стоит периферическая вазодилатация, краткосрочное дополнение ангиотензином II рассматривается скорее, как «целенаправленная заместительная» терапия чёткого функционального дефицита (то есть сниженной активности АПФ) [66].

Wieruszewski at al. [71] также провели поисковый пост-хок анализ исследования ATHOS-3, стратифицировав пациентов по исходной дозе, эквивалентной норадреналину, на группы низких (≤0,25 мкг/кг/мин) и высоких доз (>0,25 мкг/кг/мин), причём каждая группа была дополнительно рандомизирована для получения ангиотензина II или плацебо. Анализ выявил, что в группе низких доз, раннее введение ангиотензина II значительно улучшало гемодинамические параметры (частота ответа СрАД 78,6% против 25,0%, *P* <0,001; прирост СрАД 11 против 2 мм рт. ст., *P* <0,001; снижение норадреналина −0,02 ± 0,06 против −0,01 ± 0,06 мкг/кг/мин, *P*=0,01) и было связано со снижением риска 28-дневной летальности на 49,1% [отношение рисков (ОР) 0,509 (95% ДИ 0,274–0,945), *P*=0,03]. Ангиотензин II способствовал снижению дозы, эквивалентной норадреналину, в течение первых 3 часов лечения, причём наибольшая польза, вероятно, достигалась при более низких порогах дозы, эквивалентной норадреналину. Соответственно, обсервационное исследование [72] предположило, что инициация ангиотензина II до превышения дозы норадреналина >0,3 мкг/кг/мин во время раннего шока может помочь улучшить исходы, избегая накопления катехоламинов.

Среди изучения комбинированных стратегий комбинация вазопрессина и норадреналина представляет один из наиболее доказательно поддержанных путей. В

совокупности три вышеупомянутых крупных исследования (VASST, VANISH и VANCS) [16,17,73] продемонстрировали, что введение вазопрессина снижает потребность в норадреналине у пациентов с септическим шоком, представляя собой благоприятную стратегию в отношении декатехоламинизации. Тем не менее потенциальные преимущества этой катехоламин-сберегающей стратегии должны быть тщательно взвешены против её потенциальных ишемических рисков и требуют дальнейшей валидации с использованием более пациент-ориентированных исходов. Это связано с тем, что исследование VANCS было единственным, показавшим значительное снижение риска ФП, тогда как ни VASST, ни VANISH не обнаружили значимых различий по угрожающим жизни аритмиям или маркерам повреждения миокарда. Однако последующее РКИ VANCS II [74] не выявило различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых или микроциркуляторных событий при применении вазопрессина у пациентов с раком лёгких и септическим шоком. Следовательно, клиническое принятие решений должно также всесторонне учитывать конкретные фенотипы пациентов и рационально балансировать катехоламин-сберегающие эффекты против связанных с вазопрессином рисков.

В целом, разумное ограничение воздействия катехоламинов посредством оптимизированных вазопрессорных стратегий улучшает исходы у пациентов с шоком. Снижение дозы, норадреналина, для смягчения нежелательных явлений должно быть важной частью принятия решений при лечении шока. Предлагаемая в настоящее время клиническая стратегия управления «Протективная гемодинамика» (Protective Hemodynamics) [75] полностью учитывает пользу и риски применения вазоактивных препаратов, стремясь поддерживать сердечно-сосудистую стабильность и оптимальную функцию, одновременно снижая риск повреждения или осложнений, связанных с вмешательствами. Действительно, текущие комбинированные и мультимодальные методы терапии остаются неудовлетворительными, и истинное достижение декатехоламинизации остаётся долгим и сложным путём.

Поиск решений проблемы разобщения макро-/микроциркуляции и тканево-клеточного метаболизма: настоятельная необходимость диверсифицированных и уточнённых метрик оценки

Раннее предупреждение и выявление феноменов разобщения

Циркуляторный гомеостаз поддерживается посредством трёх иерархически организованных уровней — макроциркуляторного, микроциркуляторного и тканево-клеточного, — которые последовательно сопряжены и функционально пересекаются, обеспечивая сохранение функции органов. Оптимальная сердечно-сосудистая поддержка требует индивидуализированной инфузионной реанимации и вазопрессорной терапии для достижения одновременного улучшения как макро-, так и микроциркуляции при восстановлении клеточного метаболизма [76]. Физиологически со-

гласованность между макро- и микроциркуляцией представляет собой фундаментальное требование для нормальной физиологической функции. Любое вмешательство, направленное на системную гемодинамику, имеет смысл только в том случае, если оно одновременно улучшает микроциркуляторную перфузию и доставку кислорода. Поддержание этого макро-микроциркуляторно-тканевого метаболического сопряжения на ранних стадиях шока сохраняет тканево-клеточный физиологический гомеостаз; напротив, эта согласованность утрачивается с началом более тяжёлого и стойкого повреждения тканей или органов [77]. Следовательно, на ранних стадиях шока все компоненты гемодинамически согласованы, что делает реанимацию, ориентированную на макроскопические цели, простой и эффективной. По мере прогрессирования шока эта согласованность утрачивается, что приводит к гемодинамическому разобщению.

Большее внимание следует уделять циркуляторно-метаболическому разобщению на средних и поздних стадиях шока. Посредством мониторинга микроциркуляторного «чёрного ящика» клиницисты, как ожидается, смогут избежать открытия ящика Пандоры и динамически корректировать лечебные решения в соответствии с гемодинамическими изменениями на разных стадиях шока. Традиционные стратегии «одного размера для всех», одним из наиболее изученных методов которых является так называемая «целенаправленная терапия», страдают прежде всего от игнорирования индивидуальных микроциркуляторных потребностей, возникающих из-за гетерогенности пациентов и различий в динамической эволюции тканево-клеточных метаболических процессов. Что ещё сложнее, парадоксальные реакции отдельных пациентов на вазоконстрикторы и вазодилататоры могут создавать новые терапевтические дилеммы [78]. Когда ошибочные лечебные решения переплетаются с патофизиологией шока, они могут индуцировать четыре различных типа микроциркуляторных нарушений [79]. Это требует постепенного перехода к индивидуализированному плану, содержащему три ключевых элемента [80]: 1) персонализированные гемодинамические цели; 2) адаптивный многопараметрический мониторинг; и 3) интегральную оценку сердечно-сосудистого резерва, обеспечивающую достаточный кровоток к конечным органам. Основная причина, по которой терапия, направленная на микроциркуляцию, не снижает смертность, заключается в нерешённом разобщении между циркуляцией и тканево-клеточным метаболизмом: а именно, гемодинамические улучшения не приводят синхронно к улучшению клеточных метаболических нарушений.

Russell [81] предполагал, что будущие прогностические биомаркеры могут оказаться полезными для руководства выбором вазопрессоров, и что, вероятно, появятся новые вазопрессорные препараты, открывающие новые возможности для реализации персонализированной мультимодальной терапии.

Переоценка перфузии крови висцеральных органов

Хотя всё больше данных указывает на то, что СрАД коррелирует с летальностью в ОИТ [82] и тесно связано с почечной протекцией [83–85], СрАД нельзя напрямую приравнивать к перфузионному давлению тканей (ПДТ). Руководства рекомендуют целевое начальное СрАД не менее 65 мм рт. ст. при раннем септическом шоке, поскольку повышение уровня СрАД в ранней фазе может эффективно предотвращать возникновение микроциркуляторной дисфункции [86]. Однако у некоторых конкретных пациентов (например, с хронической гипертензией, на механической вентиляции или в седатированном состоянии), где множество факторов влияют на гемодинамическую стабильность, корректировка целевых значений СрАД может не улучшить уже имеющееся микроциркуляторное нарушение. Важным физиологическим механизмом, лежащим в основе этого явления, является эффект «водопада» (Vascular Waterfall effect) или резистор Старлинга [87]. Эта модель предполагает, что на микроциркуляторном уровне кровеносные сосуды ведут себя скорее, как спадающиеся трубки, чем как жёсткие трубы. Их кровоток регулируется не только восходящим (то есть СрАД) и нисходящим (то есть ЦВД) давлением, но также, и что более важно, критическим давлением закрытия (Рсс). Истинное перфузионное давление тканей (ПДТ) следует определять по формуле ПДТ = СрАД − Рсс, а не по традиционной формуле ПДТ = СрАД − ЦВД. В условиях эффекта «водопада» даже при повышении ЦВД кровоток становится независимым от ЦВД и определяется главным образом градиентом между СрАД и Рсс. Это объясняет, почему в некоторых сценариях перфузия тканей может оставаться неадекватной, несмотря на достижение целевых уровней СрАД, — явление, известное как разобщение макроциркуляции и микроциркуляции.

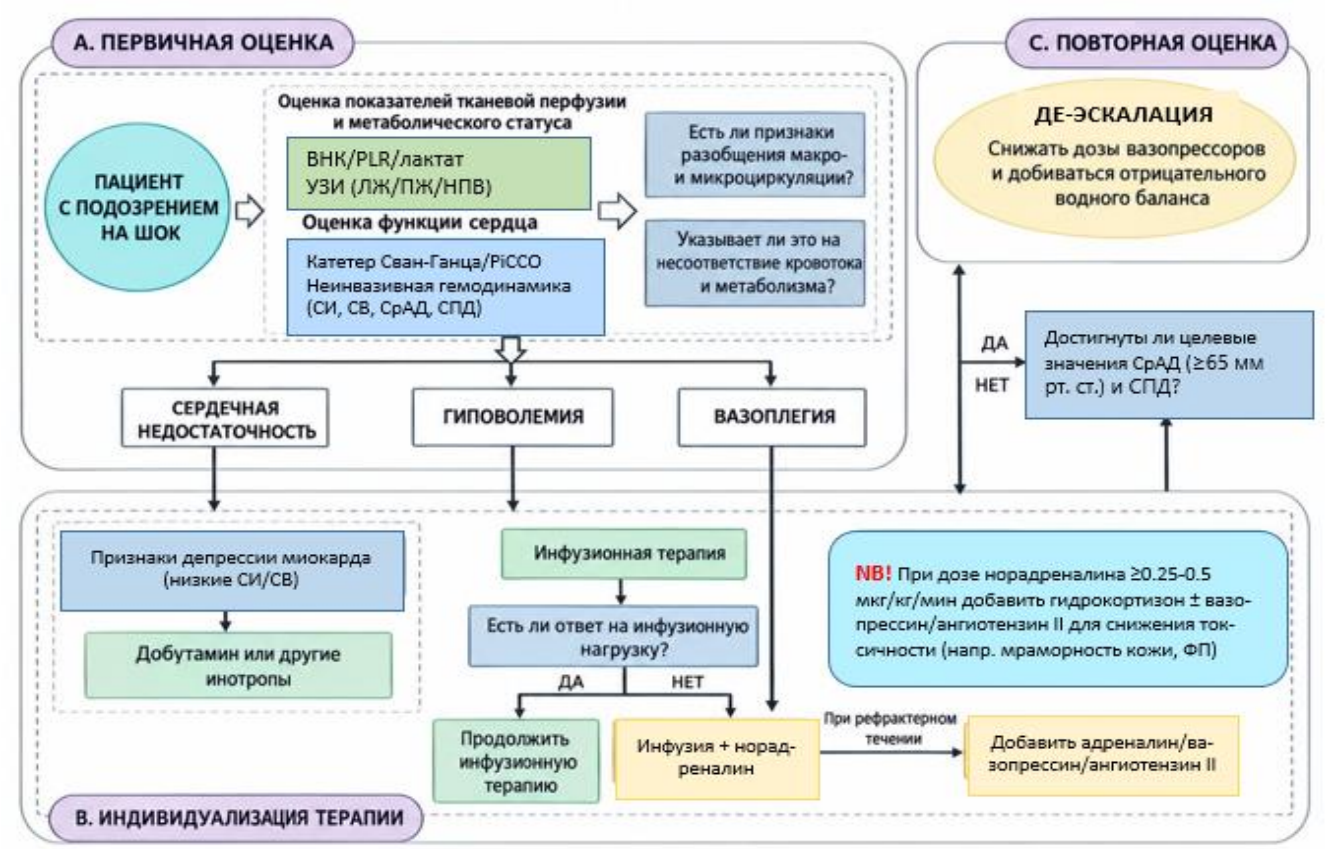
На уровне органа среднее перфузионное давление, определяемое как транспаренхиматозный градиент давления, тесно связано с органным кровотоком и доставкой кислорода и служит более надёжным индикатором, чем СрАД, для отражения органной перфузии и связанного с ней повреждения [37,87]. В стремлении повысить макроциркуляторное перфузионное давление (будь то СрАД или среднее перфузионное давление) необходимо учитывать влияние эффекта «водопада» и Рсс.

Следовательно, фокус клинического управления должен сместиться с «подхода, движимого давлением» на «подход, ориентированный на перфузию». Нам нужно признать, что повышение СрАД не обязательно улучшает ПДТ, поскольку оно может одновременно увеличивать Рсс. Ключ к избеганию этой ловушки заключается в отказе от изолированной опоры на СрАД и переходе к многомерной стратегии, которая объединяет оценку ПДТ, метаболические маркеры и клиническую обратную связь, в конечном итоге обеспечивая улучшение перфузии и метаболизма на тканевом уровне.

Прикроватное ультразвуковое исследование становится важным гемодинамическим инструментом в критической медицине

Прикроватное ультразвуковое исследование не только предоставляет данные в реальном времени для гемодинамической оценки, но и поддерживает принятие решений по инфузионной терапии и использованию вазоактивных препаратов, что делает его наиболее удобным и воспроизводимым прикроватным методом оценки функции сердца и гемодинамического статуса [88]. Когда клинический анамнез указывает на потенциальную дисфункцию сердца или отсутствие ответа на инфузию, быстрая эхокардиографическая оценка помогает выявить патофизиологические доказательства, лучше охарактеризовать гемодинамические нарушения и повысить качество клинических решений.

Прикроватное ультразвуковое исследование позволяет не только оценить объём, но и быстро оценить и выявить причины низкого сердечного выброса. У критически больных пациентов использование ультразвука связано с улучшением выживаемости [89] и способствует адаптации персонализированных протоколов гемодинамической поддержки посредством интеграции анализа клинических параметров [90]. Оно служит удобным и эффективным средством для своевременного выявления и предотвращения разобщения циркуляции–перфузии–метаболизма. На основе этого мы разработали клинический протокол принятия решений по использованию вазоактивных препаратов при септическом шоке (**Рисунок 1**).



Сокращения: **PLR** — тест пассивного подъёма ног; **ВНК** — время наполнения капилляров; **НПВ** — диаметр нижней полой вены; **ЛЖ** — левый желудочек; **ПЖ** — правый желудочек; **СВ** — сердечный выброс; **СИ** — сердечный индекс; **СрАД** — среднее артериальное давление; **СПД**— среднее перфузионное давление; **ФП** — фибрилляция предсердий.

Рисунок 1. Клинический протокол принятия решений по использованию вазоактивных препаратов при септическом шоке.

A. ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ОЦЕНКА: Пациенты с подозрением на шок оцениваются с помощью комбинации клинических признаков, ультразвукового исследования и расширенного гемодинамического мониторинга для оценки как макро-, так и микроциркуляторных параметров. Цель этой начальной оценки — выявить наличие разобщения макроциркуляции и микроциркуляции и определить, существует ли несоответствие потока и метаболизма — оба ключевых индикатора гемодинамической несогласованности.

B. АДАПТАЦИЯ: Последующее лечение адаптируется в соответствии с доминирующим гемодинамическим фенотипом:

- При сердечной недостаточности (подтверждённой низким сердечным выбросом/сердечным индексом) инициируется инотропная поддержка, например, добутамин.
- При гиповолемии проверяют, отвечает ли пациент на введение жидкости. Если да — инфузию продолжают, если нет — переходят на норадреналин.
- При вазоплегии инфузия норадреналина начинается сразу. Следует отметить, что пациентам, требующим дозы, эквивалентной норадреналину ≥0,25–0,5 мкг/кг/мин, вводятся дополнительные препараты, такие как гидрокортизон, вазопрессин или ангиотензин II, для смягчения катехоламиновой токсичности и уменьшения нежелательных эффектов [23,71,72].

C. ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА: Лечение требует непрерывной переоценки достижения целевых значений СрАД и среднего перфузионного давления. После достижения гемодинамической стабильности пациент переходит в фазу де-эскалации реанимации, которая сосредоточена на постепенном отлучении от вазопрессоров и достижении отрицательного баланса жидкости.

ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ: ПРЕЦИЗИОННАЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ РЕАНИМАЦИЯ

На пути к смене парадигмы в лечении септического шока

Приверженность концепции целостного подхода к лечению септического шока остаётся крайне важной. Мы должны чётко понимать, что повышение артериального давления для улучшения перфузии тканей, органов и микроциркуляции даёт лишь временное окно для устранения этиологии. Исследования в рамках SSC претерпели несколько крупных сдвигов и поворотных моментов (**Рисунок 2**).

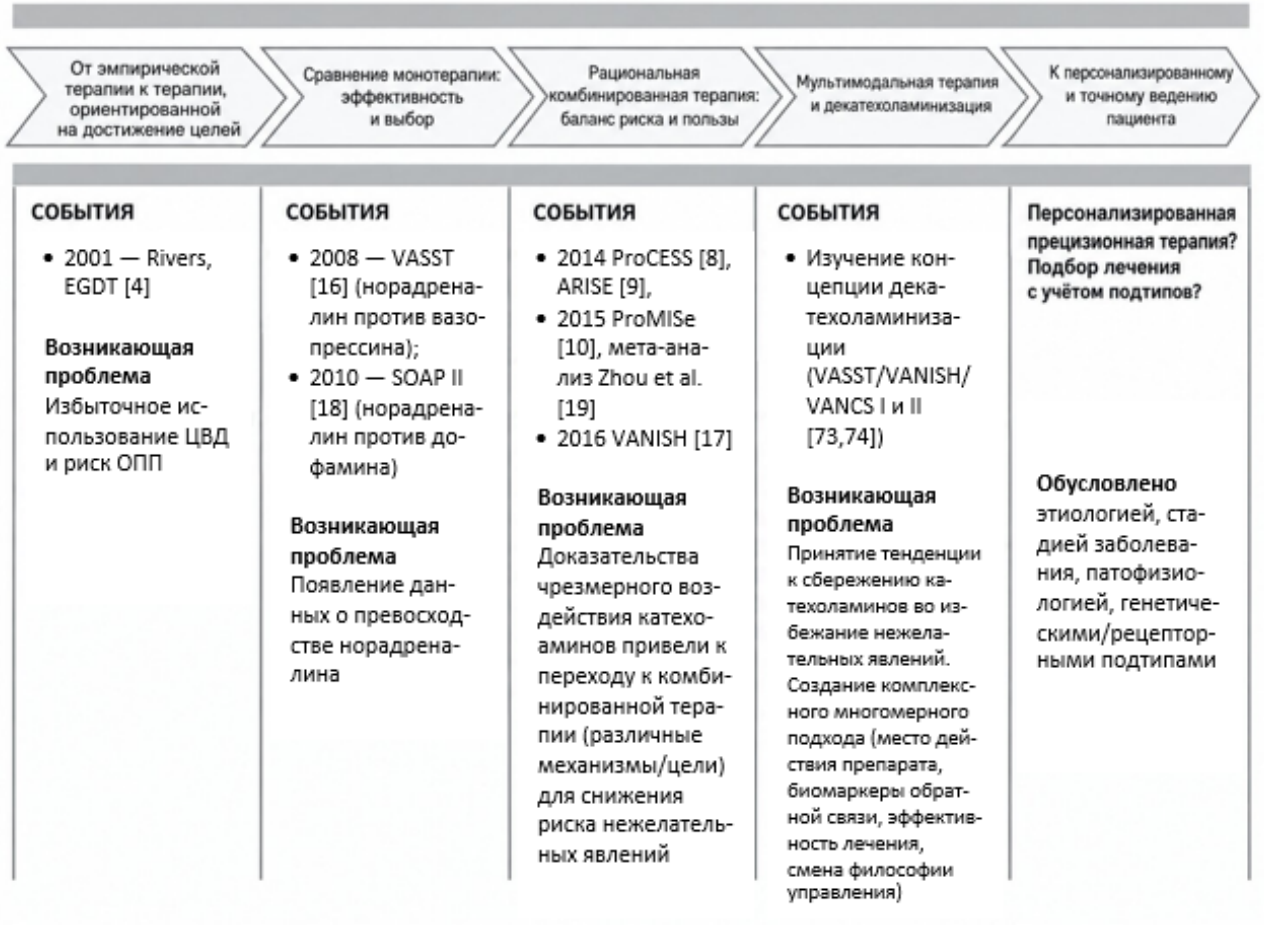


Рисунок 2. Историческая эволюция исследований клинического применения вазопрессоров. На этой схеме обобщены репрезентативные знаковые исследования, а также новые концепции и вопросы, возникающие на разных этапах эволюции вазопрессорной терапии.

Основываясь на этом понимании, мы должны проактивно стремиться к изменениям и сосредоточиться на следующих шести областях:

1. ***Активное создание условий для реализации контроля над источником имеет первостепенное значение.*** Своевременный забор образцов в соответствии с рекомендованными руководствами сроками для окраски по Граму, гистопатологического анализа и микробиологической диагностики, чтобы обеспечить прецизионно-таргетную терапию.
2. ***Поиск дополнительных спасательных стратегий для сокращения окна септического шока.*** Как рекомендовано недавними международными руководствами [7,11,23], это влечёт за собой эрадикацию инфекционных очагов, когда это возможно. Ключевой пример: при инфекционном эндокардите с обструктивным шоком неотложным приоритетом является устранение обструкции и удаление септических эмболов, а не возложение надежд на роль вазоактивных препаратов.

3. ***Использование сильных сторон мультидисциплинарной команды.*** Достижение эффективного контроля основных заболеваний, таких как гематологические и онкологические расстройства, диабет, аутоиммунные заболевания и хроническая обструктивная болезнь лёгких.
4. ***Изучение патофизиологических нарушений и стратегий ребалансировки.*** Что касается исследований о том, как избежать циркуляторно-метаболического разобщения, модели *in vitro* продемонстрировали, что использование катехоламинов связано с усилением отшелушивания гликокаликса [91]; появляющиеся данные свидетельствуют о потенциальной роли стероидных гормонов в подавлении деградации гликокаликса и улучшении микроциркуляторной функции [92]. Более того, такие клинические решения, как сроки инфузионной реанимации и применения вазопрессоров, могут изменять циркуляторный ответ на эти вазопрессоры [93].
5. ***Восстановление стресс-иммунного гомеостаза.*** Для нуждающихся пациентов проводится тщательный анализ пользы и риска стратегий аналгезии-седации-нутритивной поддержки для создания условий, которые более эффективно устраняют стресс и улучшают иммунный гомеостаз.
6. ***Укрепление командной культуры.*** Оптимизация протоколов посредством итеративного обучения и совершенствования контроля качества. Культурное продвижение в лечении септического шока является неотъемлемым компонентом принципов целостного ухода за пациентами ОИТ — детальное изложение которого выходит за рамки текущего объёма.

Искусственный интеллект и автоматизация: новые приложения в критической медицине

Приложения искусственного интеллекта (ИИ) в критической медицине развиваются стремительно. Автоматизированные инфузионные системы с обратной связью для мониторинга артериального давления могут значительно снизить нагрузку на медсестёр и, как ожидается, в будущем ещё больше улучшат клиническую практику благодаря более глубокой интеграции. Системы инфузии вазопрессоров с замкнутым контуром могут повысить терапевтическую эффективность [98]. Динамический мониторинг церебральной оксигенации, мозгового кровотока и электроэнцефалографии (ЭЭГ) у пациентов с повреждением мозга на основе машинного обучения может способствовать точной корректировке стратегий лечения в реальном времени и оптимизации клинических решений.

Прогнозная аналитика на основе ИИ обладает значительным потенциалом для ранней стратификации риска и прогнозирования исходов. Исследователи Пекинского медицинского колледжа [99] разработали модель XGBoost для оценки индекса

ответа артериального давления, которая позволяет быстро оценить чувствительность к вазоактивным препаратам при септическом шоке и продемонстрировала превосходную эффективность по сравнению с традиционными шкалами риска (например, SOFA и APS III) в прогнозировании внутрибольничной летальности. Постепенное совершенствование систем поддержки клинических решений на основе ИИ может катализировать трансформационные сдвиги в парадигмах лечения шока.

ВЫВОДЫ

За последние 25 лет терапия вазоактивными препаратами претерпела три крупных парадигмальных сдвига. Первый сдвиг был вызван внедрением EGDT, которое перевело лечение от эмпирического подхода к целенаправленному. Второй сдвиг закрепил норадреналин в качестве препарата первой линии, разрешив давний спор о предпочтительном вазопрессоре, и дофамин потерял популярность из-за высокой частоты фибрилляции предсердий. Третий сдвиг возник из признания эффекта чрезмерного воздействия катехоламинов, что стимулировало разработку стратегии декатехоламинизации и мультимодальных терапевтических протоколов, в результате чего норадреналин сталкивается с совершенно новым вызовом. Эта эволюция разворачивалась на протяжении нескольких ключевых исследовательских фаз: дебаты о целях реанимации; сравнительные исследования органного повреждения, связанного с конкретными препаратами; определение безопасного диапазона дозирования катехоламинов; изучение комбинированной и мультимодальной терапии; и исследование альтернативных вазоактивных препаратов.

Всеобъемлющая цель эволюционировала от простого повышения артериального давления и улучшения перфузии органов к активной минимизации нежелательных явлений. Это стремление к терапевтическому искусству перекликается с вневременным идеалом. Ещё в 440 г. до н. э. греческий врач Гиппократ советовал: «Пусть пища будет твоим лекарством, а лекарство — пищей». Соответствующая задача, стоящая перед нами сегодня, воплощает тот же принцип: сделать вазопрессорную терапию максимально естественной и безвредной — цель, достижение которой остаётся долгим путём.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

SHOCK, Vol. 66, No. 4, pp. 882–891, 2026 DOI: 10.1097/SHK.0000000000002781