

cal blood circulation and minute cardiac output. Indications for use of epinephrine for anaphylactic shock and cardiac arrest and circulatory system have been apparent for more than 90% of the responding physicians.

The inadequate standardization of indications for use of catecholamines, especially for improving local blood circulation and maintenance of surgical patients with a high degree of risk by French doctors was found. It is necessary to develop guidelines on the application of each type of catecholamine to determine their place in various clinical conditions, as well as for better understanding of their role in the appointment of agents.

Надійшла до редакції 02.12.2009 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2010
УДК 615: 616 — 001. 36 — 08

Влияние норэпинефрина на результаты лечения септического шока

К. Мартин, К. Вивианд, М. Леоне, К. Тирион

Отделение интенсивной терапии клиники Норд медицинского университета
Марсель, Франция

Несмотря на постоянное улучшение интенсивной терапии, смертность от септического шока остается на высоком уровне. Соответственно, лечение по-прежнему находится на уровне поддерживающей терапии. Восполнение объема жидкости с вазопрессорной поддержкой остаются стандартным выбором адьювантной терапии, и в качестве вазопрессорного средства многие выбирают допамин. Из-за опасения слишком сильного сужения сосудов считается, что норэпинефрин может нанести вред пациенту. Данное исследование было разработано для определения факторов, связанных с результатами лечения в когорте пациентов с септическим шоком. Особое внимание уделялось лечению нарушений гемодинамики, выбору используемого вазопрессорного средства и выяснению, связано ли применение норэпинефрина с увеличением уровня смертности.

Проведено проспективное обсервационное когортное исследование в отделении интенсивной терапии университетской больницы у 97 взятых подряд взрослых пациентов с септическим шоком. Был выполнен анализ данных, полученных у этих пациентов, с целью выбора переменных, которые не зависят или в значительной степени связаны с результатом их лечения в условиях стационара. Были получены 19 клинических, биологических и гемодинамических переменных во время вступления в исследование или в течение первых 48-72 ч и проанализированы для каждого пациента. Использовался пошаговый логистический регрессионный анализ и стратегия построения модели с целью определения переменных, которые не зависят или в значительной степени связаны с результатом. Общая смертность в условиях стационара составила 73% (71 пациент). Пять переменных были в значительной степени связаны с результатом. Использование норэпинефрина в составе терапии гемодинамики пациентов являлось фактором, который в наибольшей степени ассоциировался с положительным результатом. У 57 пациентов, которые получали норэпинефрин, отмечалось значительное снижение смертности в условиях стационара (62% против 82%; $p < 0,001$; относительный риск=0,68; 95% доверительный интервал=0,54-0,87) по сравнению с 40 пациентами, которые получали другие вазопрессорные средства, кроме норэпинефрина (допамин в высокой дозе и/или эпинефрин). Четыре переменные ассоциировались с негативным результатом и значительно более высокой смертностью в условиях стационара: пневмония как причина септического шока (82% против 61%; $p < 0,03$; относительный риск=1,47; 95% доверительный интервал=1,07-1,77), индекс органной недостаточности (92% против 60%; $p < 0,001$; относительный риск=1,47; 95% доверительный интервал=1,17-1,82), низкий объем выделяемой мочи во время поступления в исследование (88% против 60%; $p < 0,01$; относительный риск=1,44; 95% доверительный интервал=1,06-1,87) и концентрация лактата в крови во время поступления в исследование > 4 ммоль/л (91% против 63%; $p < 0,01$; относительный риск=1,60; 95% доверительный интервал=1,27-1,84).

Наши результаты указывают, что применение норэпинефрина в составе терапии гемодинамических нарушений может оказывать положительное воздействие на результат лечения у пациентов с септическим шоком. Эти данные противоречат мнению о том, что норэпинефрин усиливает гипоперфузию органов, способствуя, таким образом, увеличению смертности. Однако информативность настоящего исследования ограничена из-за его нерандомизированного открытого observational дизайна. Следовательно, необходимо рандомизированное клиническое исследование для установления того, что норэпинефрин улучшает показатели смертности у пациентов с септическим шоком по сравнению с допамином в высокой дозе или эпинефрином. Пневмония как причина септического шока, высокая концентрация лактата в крови и низкий объем выделяемой мочи при госпитализации являются самыми надежными показателями неблагоприятного прогноза. Было подтверждено, что самым сильным прогностическим фактором смертности у пациентов с септическим шоком является полиорганная недостаточность.

Ключевые слова: допамин, норэпинефрин, септический шок, вазопрессорные средства.

Введение

Несмотря на значительные достижения в мониторинге и терапии септического шока, уровень смертности в результате этого состояния остается высоким и часто достигает показателя >70% у пациентов с тяжелыми формами шока [1-3]. Известно несколько факторов, связанных с результатом: основное заболевание, инфекции и нейтропения [4-6]. Однако на эти факторы не может воздействовать лечащий врач пациента. Нерациональная антибиотикотерапия также в значительной степени ассоциируется со смертностью [4-6]. Биотехнологии предлагают многочисленные новые и дорогие исследуемые препараты для лечения септического шока [7]. Однако результаты исследований субстанций, разработанных на базе антител и неантител и направленных против медиаторов септического шока, были неутешительными из-за значительного воздействия на увеличение смертности [8]. Сложная природа патофизиологических процессов при септическом шоке, вероятно, связана с неспособностью современной интенсивной терапии в значительной мере воздействовать на результат. Искусственная вентиляция легких, контроль гемодинамических показателей, антибактериальная терапия и восполнение объема жидкости в комбинации с вазопрессорной поддержкой при резистентных состояниях остаются стандартной терапией при дистрибутивном/септическом шоке. Многие считают допамин вазопрессором первого выбора при сохранении гипотонии, несмотря на адекватную инфузионную терапию [9-11]. С другой стороны, норэпинефрин считается препаратом с неблагоприятным эффектом. Из-за страха перед слишком сильным сужением сосудов многие утверждают, что этот препарат усиливает гипоперфузию органов, таким образом способствуя увеличению показателя смертности.

Целью настоящего исследования было определить факторы, связанные с результатом лечения в когорте пациентов с септическим шоком. Особое внимание уделялось устранению гемодинамических нарушений, выбору применяемого вазопрессора и определению того, может ли применение норэпинефрина ассоциироваться с повышенным показателем смертности.

Материалы и методы исследования

Отбор пациентов. Исследование было одобрено этическим комитетом нашего учреждения. Во время 31-месячного периода проводилось проспективное исследование 97 взятых подряд пациентов с септическим шоком. Эти пациенты были госпитализированы в общее отделение интенсивной терапии на 16 коек в больнице Норд Марсельского университета. Пациенты не исключались из исследования. Пациенты поступали в исследование после их госпитализации в отделение интенсивной терапии, и нами осуществлялось пристальное наблюдение за ними вплоть до выписки.

По определению Американского колледжа специалистов по заболеваниям органов грудной полости и согласительной конференции по вопросам сепсиса и органной недостаточности, организованной Обществом медицины критических состояний [12], септический шок — это вызванная сепсисом гипотония, которая сохраняется, несмотря на адекватную инфузионную терапию, с присутствием гипоперфузии или органной недостаточности (олигурия <30 мл/ч, молочный ацидоз и психические изменения, определяемые до применения седативных препаратов). Сепсис определялся при наличии двух или более из следующих параметров: температура >38°C или <36°C, часто-

та сердечных сокращений >90 уд./мин., частота дыхания >20 дыханий в мин. или необходимость искусственной вентиляции легких, количество лейкоцитов >12000 клеток/ мм^3 или <4000 клеток/ мм^3 .

Методы мониторинга. У всех пациентов осуществлялся непрерывный контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления через внутриаартериальный катетер, центрального венозного давления, оксиметрии пульса (SpO_2) и концентрации CO_2 в конце спокойного выдоха. Моча собиралась через катетер, установленный в мочевом пузыре.

Сбор данных. При включении в исследование определялись следующие переменные: возраст, пол, основное заболевание, артериальный рН, объем выделяемой мочи, уровень лактата в крови, температура тела, уровень креатинина в крови, частота сердечных сокращений и среднее артериальное давление (МАР). В течение 24-48 ч были получены данные, связанные с другими переменными: балл по шкале оценки острых и хронических функциональных изменений (APACHE) II (24 ч); применение норэпинефрина, добутамина, допамина или другого вазопрессора (24 ч); источник инфекции (48 ч); бактериемия (48 ч); документально подтвержденная инфекция (48 ч); наличие органной недостаточности (72 ч). Индекс органной недостаточности (OSFI) был взят у Goris и соавт. [13]. По одному баллу давалось за нарушение функции каждой системы органа при использовании следующих определений: функция почек, креатинин >170 мкмоль/л, функция печени, повышение общей концентрации билирубина >34 мкмоль/л, органы дыхания, необходимость искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха >10 см H_2O и/или $\text{FiO}_2 >0,4$, система кровотока, тромбоциты $<50 \cdot 10^9/\text{л}$, центральная нервная система, значительное снижение реакций без применения седативных средств, функция сердца, допамин >10 мкг*кг $^{-1}$ *мин. $^{-1}$ и/или применение норэпинефрина.

Перспективно отмечался тип протокола лечения гемодинамических нарушений, используемого у каждого пациента. Пациенты считались выжившими, если они были выписаны из стационара.

Общие меры поддерживающей терапии. Все пациенты получали антибиотики широкого спектра действия, в основном β -лактамы и аминогликозиды. При подозрении на метициллинрезистентную стафилококковую инфекцию применяли ванкомицин. После получения результатов посевов на микроорганизмы

был выполнен подбор соответствующего антибиотика. Антибактериальную терапию считали адекватной, если все изолированные и, по видимому, вызывающие инфекцию штаммы были восприимчивы, по крайней мере, к одному из используемых антибиотиков. Ни один из этих пациентов не получал кортикостероиды. Из-за тяжелой гипоксемии у всех пациентов требовалась искусственная вентиляция легких. Острая пневмония была обнаружена у 55 пациентов, а у остальных пациентов — респираторный дистресс-синдром взрослых. Выполняли коррекцию дыхательного объема, частоты дыхания и FiO_2 с целью поддержания $\text{PaO}_2 >70$ мм рт.ст.

Терапия гемодинамических нарушений. Первоначально пациентам с низкой преднагрузкой желудочков (определяемой по давлению заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) было проведено восполнение объема жидкости с применением коллоидного раствора (6% гидроксипропилкрахмал в физиологическом растворе) и кристаллоидного раствора (раствор Рингера-лактат) с целью повышения ДЗЛА на 12-15 мм рт.ст. Гематокрит крови поддерживался при переливании эритроцитарной массы на уровне $\pm 30\%$. У некоторых пациентов жидкостная терапия была прекращена до достижения необходимого показателя ДЗЛА: если на определенном уровне восстановление жидкости больше не сопровождалось увеличением сердечного индекса или при значительном снижении SpO_2 . Во время инфузионной терапии, но после введения ≥ 12 мл/кг жидкости могла требоваться вазопрессорная терапия (допамин 5-15 мкг*кг $^{-1}$ *мин. $^{-1}$), хотя сердечное давление наполнения все еще было недостаточным для поддержания перфузии в присутствии очень тяжелой гипотонии. После применения жидкостной терапии у всех пациентов сохранялся клинический шок с олигурией и САД ≤ 65 мм рт.ст. После этого всем пациентам был назначен допамин в дозе 5 мкг*кг $^{-1}$ *мин. $^{-1}$ с последующим увеличением дозы каждый раз на 5 мкг*кг $^{-1}$ *мин. $^{-1}$ до достижения дозы 15 мкг*кг $^{-1}$ *мин. $^{-1}$. Дополнительно вводился добутамин в дозе 5 мкг*кг $^{-1}$ *мин. $^{-1}$ с последующим увеличением дозы каждый раз на 5 мкг*кг $^{-1}$ *мин. $^{-1}$, если насыщение венозной крови кислородом составляло $<70\%$ (при условии, что SpO_2 был $>95\%$, а гематокрит крови $>30\%$). Цель терапии состояла в достижении и поддержании САД >70 мм рт.ст., насыщении венозной крови кислородом $\geq 70\%$ и объема выделяемой мочи $>0,7$ мл*кг $^{-1}$ *ч $^{-1}$. Если, несмотря на лечение, сохранялась гипотония, доза допамина была увеличена до 25 мкг*кг $^{-1}$ *мин. $^{-1}$ (вы-

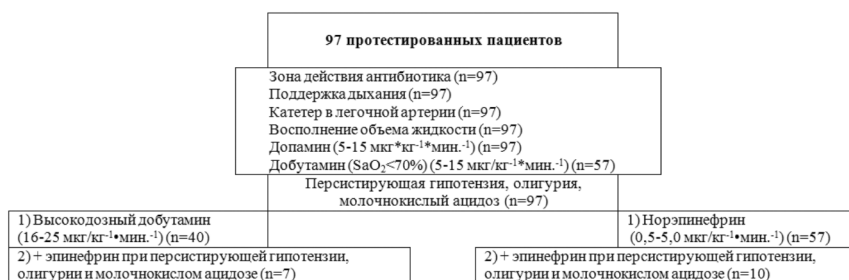


Рис. 1. Профіль дослідження. Схема прийняття рішення про призначення вазопресорних засобів у досліджуваних пацієнтів.

сокодозний допамин в дозі 16-25 мг*кг⁻¹*ч⁻¹) или сохранялась скорость вливания допамина на уровне 15 мг*кг⁻¹*ч⁻¹, был добавлен норэпинефрин, начиная с дозы 0,5 мг*кг⁻¹*ч⁻¹ с ее увеличением каждый раз на 0,3 мг*кг⁻¹*мин.⁻¹ до достижения максимальной дозы 5,0 мг*кг⁻¹*мин.⁻¹. Если лечение было неэффективным в отношении устранения нарушений САД, был добавлен эпинефрин (рис. 1).

Если гемодинамические показатели были стабильными в течение, по крайней мере, 24 ч подряд, начинали постепенную отмену препаратов.

Статистический анализ. Одномерный анализ. Результаты представлены как средние значения ±SD. Нормальное распределение данных проверяли для каждой переменной анализом хи-квадрат. Одномерный анализ выполнялся с помощью дисперсионного анализа или критерием хи-квадрата. Однородность различий определялась критерием Бартлетта. Было выполнено построение и сравнение кривых выживания Каплана-Мейера посредством лонгрангового критерия [14]. Статистическое значение определялось как p<0,05.

Для оценки влияния различных переменных на результат (выживаемость во время пребывания в стационаре оценивалось на 7, 28 день и при выписке из больницы) мы исследовали распределение клинических особенностей, касающихся результатов у пациентов с помощью анализа категориальных данных и вычисляли соответствующую статистику хи-квадрат. В качестве единиц измерения связи между клиническим фактором и риском летального исхода использовался относительный риск и 95% доверительные интервалы. Для оценки постоянных переменных перед выполнением анализа конечные точки определялись следующим образом: возраст >75 лет, количество выделяемой мочи <10 мл*ч⁻¹, уровень лактата крови ≥ 4 ммоль*л⁻¹, САД <50 мм рт.ст., креатинин крови >200 мкмоль/л*л⁻¹, температура тела <36°C и артериальный pH <7,1.

Многомерный анализ. Для дальнейшей оценки влияния различных переменных на выживаемость во время пребывания в стационаре мы выполнили многомерный анализ исследуемых качественных переменных. Цель этого анализа состояла в определении параллельного эффекта количественных переменных на выживание в стационаре или летальный исход. С этой целью последним шагом в анализе должна была бы быть разработка логистического регрессивного анализа. Была создана логистическая модель регрессии для прогнозирования выживаемости с контролем других потенциальных вмешивающихся факторов. Цель состоя-

Таблица 1

Уровень смертности при пребывании в стационаре в соответствии с исследуемыми переменными (одномерный анализ)

Переменные	Уровень смертности (% да/нет)	Значение p
Возраст >75 лет	87/67	0,07
Мужчины	70/69	0,97
Основное заболевание	86/64	0,08
Пневмония	82/61	0,03
Перитонит	71/64	0,41
Бактериемия	68/73	0,90
Зарегистрированная инфекция	67/76	0,41
ЧСС > 130 уд./мин.	73/68	
Среднее артериальное давление <50 мм рт.ст.	61/72	0,24
Количество выделяемой мочи <10мл/ч	88/61	0,01
Артериальный pH <7,1	74/67	0,83
Уровень лактата в крови >4 ммоль/л	91/63	0,01
Креатинин >200 мкмоль/л	77/68	0,31
Индекс органной недостаточности ≥3	92/60	0,001
Применение высокодозного допамина	66/74	0,54
Применение добутамина	65/73	0,52
Применение эпинефрина	71/63	0,52

Таблиця 2

Распределение и относительный риск для показателя риска или защитных факторов, связанных с результатом, у пациентов с септическим шоком

	Относительный риск (доверительный интервал 95%)	Значение р
Защитный фактор	0,68 (0,54-0,87)	0,03
Применение норэпинефрина		
Факторы риска		
Лактат >4 ммоль/л ⁻¹	1,60 (1,27-1,84)	0,002
Количество выделяемой мочи <10 мл/ч	1,44 (1,06-1,87)	0,005
Пневмония	1,47 (1,07-1,77)	0,04
Индекс органной недостаточности >3	1,47 (1,17-1,82)	0,01
Независимые факторы		
Основное заболевание	0,93 (0,74-1,23)	НЗ
Креатинин >200 мкмоль/л ⁻¹	0,84 (0,54-1,21)	НЗ
САД <50 мм рт.ст.	1,11 (0,84-1,43)	НЗ
Бактериемия	0,77 (0,64-1,28)	НЗ
Перитонит	0,91 (0,68-1,20)	НЗ
Возраст >75 лет	0,77 (0,53-1,30)	НЗ
Зарегистрированная инфекция	1,29 (0,93-1,60)	НЗ
Температура тела <36°C	1,10 (0,39-2,54)	НЗ
Частота сердечных сокращений >130 уд./мин.	0,80 (0,63-1,27)	НЗ
Артериальный рН <7,1	0,84 (0,71-1,27)	НЗ
Применение высокодозного допамина	1,04 (0,74-1,57)	НЗ
Применение эпинефрина	0,94 (0,67-1,35)	НЗ
Применение добутамина	0,84 (0,59-1,74)	НЗ

Примечание: НЗ — не значимо.

ла в поиске наилучшей модели и последующей проверке, добавило ли включение избранных переменных мощность анализу.

Для того чтобы определить независимый вклад переменных в результат, мы использовали логистический регрессионный анализ и стратегию построения модели [15, 16]. Цель состояла в отборе переменных, которые приводят к улучшению модели прогнозирования результата у пациентов с септическим шоком. По завершении одномерного анализа переменные с $p < 0,25$ в одномерном анализе считались кандидатами на многомерную модель [15, 16]. При использовании традиционного уровня (например, 0,05) часто было невозможно определить важные переменные. При использовании более высокого уровня существует неудобство включения переменных, которые имеют сомнительное значение [16]. Затем мы выполнили

пошаговый выбор переменных (многомерный анализ пошаговой логистической регрессией, программа SAS/STAT, SAS Institute, Cary, Северная Каролина), что обеспечило нас эффективным средством выявления большого количества переменных, которое одновременно соответствовало многим уравнениям логистической регрессии. Заключительная многомерная логистическая модель включала только факторы, которые независимо и значительно ассоциировались с результатом во время пребывания в стационаре после подгонки к эффектам остальных переменных. Когда были определены переменные, которые независимо и значительно ассоциировались с результатом, и была установлена прогностическая модель, мы вычислили связь прогностических вариантов и наблюдаемого клинического ответа.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 97 пациентов было 29 женщин и 68 мужчин, средний возраст 53 ± 12 лет, средний балл по шкале APACHE II составил 28 ± 4 . Все пациенты нуждались в искусственной вентиляции легких. Причинами септического шока у 50 (52%) была пневмония, у 33 (34%) — перитонит и у 14 (11%) — прочая этиология. Смертность в условиях стационара составила 73% (70 пациентов). У всех пациентов с перитонитом был положительный результат посева культуры абдоминальной жидкости. Выбор антибиотика соответствовал изолированным штаммам Entombacteriaceae. Воздействие на анаэробные бактерии достигалось при помощи бета-лактаманного антибиотика + ингибитор (пиперациллин-тазобактам) или имипенем. У 9 пациентов с пневмонией был отрицательный результат посева культуры бронхоальвеолярной лаважной жидкости. У других пациентов с пневмонией были положительные результаты посева культуры бронхоальвеолярной лаважной жидкости. У 3 из этих пациентов первоначальная антибиотикотерапия не была эффективной, и на 2 день были внесены изменения в лечение в соответствии с результатами посева. При других инфекциях (кожные инфекции — 5 пациентов, инфекции мочеполовых путей — 7 пациентов, инфекции, связанные с катетеризацией, — 2 пациента) результаты посева были положительными и антибиотикотерапия проводилась в соответствии с изолированными патогенами.

В табл. 1 и 2 представлены прогностические переменные, вероятно, связанные с результатом (одномерный анализ). Применение норэпинефрина в составе гемодинамической

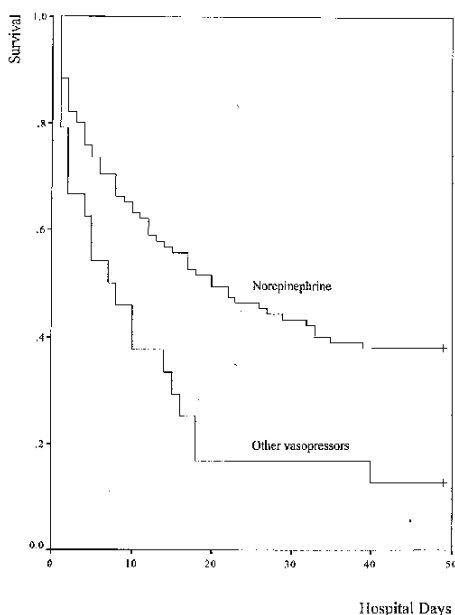


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов, получавших лечение норэпинефрином или другими вазопрессорами. У пациентов, получавших норэпинефрин, наблюдался значительно лучший уровень выживаемости (логарифметрический ранговый критерий) ($p < 0,001$).

поддержки в значительной степени было связано с положительным результатом и считалось защитным фактором, который заметно снижал смертность в условиях стационара. Четыре фактора были определены в качестве факторов риска и были связаны с неблагоприятным результатом: повышенная концентрация лактата (≥ 4 ммоль/л¹), низкое количество выделяемой мочи (< 10 мл/ч¹), пневмония как причина для септического шока и OSFI ≥ 3 (табл. 1 и 2). Другие протестированные факторы, включая применение высокодозного допамина и эпинефрина, были незначительными и не оказывали значительного влияния на результат.

На рис. 2 показана значительно ($p < 0,001$) лучшая выживаемость у пациентов, которые получали норэпинефрин в составе гемодинамической поддержки (кривые выживания Каплана-Мейера). Показатель смертности был ниже у этих пациентов при оценке на 7 день (28% против 40%; $p < 0,005$), на 28 день (55% против 82%; $p < 0,001$) и при выписке из стационара (62% против 84%; $p < 0,001$). В табл. 3 сравнили пациентов, получавших норэпинефрин, с пациентами, не получавшими норэпинефрин, для исключения потенциальных различий, которые могли бы объяснять различие в выживаемости. Табл. 3 демонстрирует сходную характеристику пациентов. В табл. 4 показана гемодинамическая поддержка у пациентов, получавших или не получавших норэпинефрин.

Пятеро из семи пациентов, которые получали эпинефрин в дополнение к высокодозному допамину, умерли от тяжелого шока. Семеро из десяти пациентов, которые получали эпинефрин в дополнение к норэпинефрину, также умерли от тяжелого шока.

У пациентов, принимавших участие в исследовании, смертность ассоциировалась в значительной степени с высокой концентрацией лактата в крови и низким объемом выделяемой мочи во время наступления септического шока, при этом причиной септического шока была пневмония, а индекс органной недостаточности был ≥ 3 . Норэпинефрин в составе гемодинамической терапии оказывал значительный положительный эффект на показатель смертности.

В табл. 5 представлен многомерный анализ и построенная нами модель. Хочется еще раз отметить, что применение норэпинефрина в составе гемодинамической поддержки было единственным фактором, связанным с благоприятным результатом. Четыре фактора были независимо и значительно связаны с неблагоприятным результатом в многомерной логистической модели: пневмония как причина септического шока ($p < 0,05$), низкое количество выделяемой мочи, высокая концентрация лактата до начала терапии ($p < 0,001$) и OSFI ≥ 3 ($p < 0,001$). Эффективность прогностической модели была высокой, о чем свидетельствовало 86% соответствие между прогностической вероятностью, определенной с помощью модели, и наблюдаемым клиническим ответом у отдельных пациентов (были оценены 2 916 пар данных).

Представленные данные показывают, что смертность ассоциировалась в значительной степени с высокой концентрацией лактата в крови и низким объемом выделяемой мочи во время наступления септического шока, при этом причиной септического шока была пневмония, а индекс органной недостаточности был ≥ 3 . Норэпинефрин в составе гемодинамической терапии оказывал значительный положительный эффект на показатель смертности.

Ранее проведенные исследования показали эффективность норэпинефрина, но из-за отсутствия мониторинга на практике и опасения слишком сильного сужения сосудов норэпинефрин не получил широкого применения [15-19]. Действительно неадекватное применение мощных вазопрессорных средств при гиповолемических состояниях приводит к гипоперфузии ткани и тяжелой ишемии жизненно важных органов [20]. Многие клинические врачи отказываются применять норэпинефрин, учи-

Многомерная логистическая модель с включением факторов, которые независимо и значительно связаны с результатом

Переменные	Коэффициент (С)	Стандартная ошибка (SE)	Отношение С: SE	Значение р
Защитный фактор				
Применение норэпинефрина	2,3718	0,8019	2,95	0,003
Факторы риска				
Индекс органной недостаточности=3	0,0723	0,0212	3,41	0,001
Пневмония	1,1576	0,5003	2,31	0,05
Лактат >4 ммоль/ч	0,3422	0,1350	2,53	0,001
Объем мочи <10 мл/	-0,0418	0,0239	1,74	0,08

Примечания: отношение коэффициента к стандартной ошибке (С:SE) может приблизительно означать t статистику. Абсолютное значение >2 указывает на переменную со значительным влиянием на результат в присутствии других переменных.

тывая результаты устаревших исследований, не имеющих отношения к нашему современному пониманию гемодинамической терапии пациентов с септическим шоком. Таким образом, в качестве вазопрессорного средства многие выбирают допамин при сохранении гипотонии у пациентов с септическим шоком и недостаточном эффекте восполнения жидкостного объема [21-23]. Однако несколько исследований продемонстрировали, что у значительного числа пациентов не может быть достигнуто адекватное давление тканевой перфузии при применении допамина, даже в таких высоких дозах как 80 мкг/кг/мин. [24-27]. В этих исследованиях была установлена эффективность норэпинефрина, так как он улучшал артериальное давление, количество выделяемой мочи, доставку и потребление кислорода. Наши специалисты из отделения интенсивной терапии наблюдали много благоприятных исходов при применении норэпинефрина, что частично может быть связано с особым вниманием, уделяемым эффективному восполнению объема до назначения вазопрессорного средства. Эти субъективные наблюдения нуждались в подтверждении большим количеством научных данных, которые были проанализированы с помощью многомерного анализа, выполненного в данном исследовании. Мы выдвинули гипотезу о том, что норэпинефрин может увеличивать кровяное давление, не ухудшая перфузию органа и, следовательно, может способствовать улучшению конечного результата.

Несколько исследователей продемонстрировали способность норэпинефрина повышать артериальное давление и системное сосудистое сопротивление при сохранении функции сердца у пациентов с септическим шоком [24-26, 28-30]. Септический шок характеризуется нарушением функции и левого, и правого желу-

дочка. Инфузии вазопрессорными препаратами противопоказаны у пациентов с высоким системным сосудистым сопротивлением, так как повышенная сердечная постнагрузка в результате напряжения миокарда может ухудшать состояние в случаях тяжелой сердечной дисфункции. Этот момент крайне важен: мощный вазопрессор, такой как норэпинефрин, должен использоваться только для восстановления нормальных показателей системного сосудистого сопротивления и/или системного артериального давления у пациентов с тяжелой и документально подтвержденной вазодилатацией. Мы продемонстрировали, что хотя норэпинефрин заметно увеличивает бивентрикулярную постнагрузку, наблюдалось существенное улучшение функции правого желудочка у пациентов с септическим шоком, которые получали норэпинефрин [31]. Это частично объясняется стимуляцией β -1-адренорецепторов и в большей степени коррекцией системной гипотонии, сопровождаемой увеличением перфузионного давления в коронарных артериях.

Исследования продемонстрировали положительный эффект норэпинефрина на почечную функцию в условиях септического шока [25, 28, 32, 33]. У пациентов с гипотонией и гиповолемией (например, во время геморрагического шока) следует избегать применения вазопрессоров по следующим причинам: несмотря на стабильное улучшение кровяного давления, снижается почечный кровоток и повышается почечное сосудистое сопротивление [19]. Иная ситуация при гипердинамическом септическом шоке. Предполагается, что объем выделяемой мочи уменьшается в основном вследствие снижения гломерулярного перфузионного давления. Поскольку норэпинефрин имеет значительно больший эффект на сопротивление эфферентных артериол [33] и увеличивает фракцию фильтрации, нор-

мализация почечного сосудистого сопротивления может эффективно восстанавливать объем выделяемой мочи. Schaeg и соавт. [34] продемонстрировали в экспериментальных исследованиях на собаках, что при нормальном и повышенном сердечном индексе норэпинефрин увеличивает почечное сосудистое сопротивление, но при этом почечный кровоток остается стабильным или даже повышается. Увеличение количества выделяемой мочи, наблюдаемое у пациентов, которые получали норэпинефрин, также может объясняться снижением выброса антидиуретического гормона, который посредством различных механизмов способствует задержке жидкости [35]. Сердечные и синоартериальные барорецепторы чувствительны к давлению и при низком внутрисосудистом давлении вызывают активацию симпатической системы и повышение секреции антидиуретического гормона. Восстановление необходимого уровня системного и центрального давления у пациентов с септическим шоком, вероятно, способствовало подавлению секреции вазопрессина [36].

Опасения возникновения слишком сильного сужения сосудов и выраженной органной гипоперфузии могут привести к беспокойству в отношении спланхической ишемии. Это беспокойство, по-видимому, также является необоснованным. Marik и соавт. [37] показали, что применение норэпинефрина привело к значительно большему увеличению ρ_{hi} , чем допамин, тем самым предполагая некомпенсированное увеличение потребности в кислороде при применении допамина и улучшение спланхической утилизации кислорода при применении норэпинефрина. Подобным образом Meier-Hellman и соавт. [38] показали существенное увеличение спланхического кровотока и доставки кислорода у пациентов, которые получали норэпинефрин. Кроме того можно предположить, что инфузии норэпинефрина могут способствовать прогрессированию полиорганной недостаточности посредством усиления гипоперфузии органа-мишени, таким образом увеличивая смертность. В данном исследовании не измерялись индексы гипоперфузии, например спланхическое кровообращение, ρ_{hi} или скорость клубочковой фильтрации, но Goncalves и соавт. [39] тщательно исследовали соотношение между применением норэпинефрина и развитием синдрома полиорганной недостаточности. В результате выполненного ими многомерного анализа авторы пришли к заключению, что прогностическим фактором смертности служит не применение норэпинефрина, а балл по шкале APACHE

III и полиорганная недостаточность. Данные этих авторов явно противоречат мнению о том, что норэпинефрин способствует развитию полиорганной недостаточности. Смерть наступала по причине тяжести их состояния и основного заболевания, а не в результате терапии норэпинефрином [39].

Следующий момент следует обсудить более подробно: должны ли мы использовать допамин или норэпинефрин в качестве «первой линии» инотропной терапии? Во-первых, во время начальной терапии пациентов с септическим шоком с клиническими признаками шока, несмотря на начальное восполнение жидкости, следует начинать вазопрессорную терапию для поддержания функции органов, иногда до достижения адекватного внутрисосудистого объема [11]. В этом смысле препаратом первого выбора является допамин, который может увеличивать как давление, так и кровоток (в диапазоне дозировки 5-10-15 мкг*кг⁻¹*мин.⁻¹, как в данном исследовании). Данное исследование ясно показывает, что у пациентов, которые получают адекватное восполнение жидкостного объема и у которых сохраняется гипотония, несмотря на применение допамина, норэпинефрин превосходит высокодозный допамин. Это заключение подтверждается ранее проведенным рандомизированным клиническим исследованием, которое также заявило о превосходстве норэпинефрина над допамином в небольшой группе пациентов с гипердинамическим септическим шоком. В настоящее время мы не располагаем данными для того, чтобы дать рекомендации в отношении гемодинамической терапии у пациентов с нестабильным состоянием. Данное исследование подчеркивает некоторые преимущества применения норэпинефрина у пациентов с адекватным восполнением жидкостного объема.

Кроме того у исследуемых пациентов применяли эпинефрин при неэффективной терапии норэпинефрином или высокодозным допамином. Это имело место у 17,5% пациентов в каждой группе. Пятеро из семи пациентов, которые получили эпинефрин в дополнение к высокодозному допамину, умерли от тяжелого септического шока. Семеро из десяти пациентов, которые получали эпинефрин в дополнение к норэпинефрину, также умерли от тяжелого септического шока. Эпинефрин не являлся значительным фактором в многомерном анализе, вероятно, по двум причинам: 1) неадекватный размер выборки (семь и десять пациентов); 2) назначение при очень тяжелых формах септического шока, резистентного к жидкост-

ной нагрузке, добутамину, высокодозному допамину или норэпинефрину.

Мы также наблюдали, что концентрации лактата в крови является надежным прогностическим фактором. Эти наблюдения подтверждают результаты ранее выполненных исследований [40-42]. Большой интерес вызывает изменение концентрации лактата в период лечения, но интересно также рассмотреть его высокие концентрации при возникновении септического шока. Следует осторожно интерпретировать гиперлактатемию, что не входит в рамки данного исследования. Однако это состояние можно рассматривать как прогностический фактор, который можно легко определить у стационарного больного и который позволяет клиническому врачу на раннем этапе выявить пациентов с высоким риском летального исхода.

Как и предполагалось, полиорганная недостаточность была независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода [12]. Почти у всех умерших пациентов в данном исследовании отмечалась дисфункция, по крайней мере, трех систем органов, тогда как у оставшихся в живых пациентов обычно наблюдалась дисфункция двух или одной системы органов.

Были проведены и другие исследования [4-6, 40-42] с целью выявления прогностических переменных при сепсисе у человека, но в данном исследовании представлен новый взгляд на эту проблему благодаря его дизайну. Действительно, в наше отделение интенсивной терапии направляют только пациентов для лечения тяжелых форм септического шока. Тяжесть состояния можно оценивать по высокому баллу по шкале APACHE II, по наличию у большинства пациентов основных заболеваний (рак, сложная хирургическая операция, травма) и по тому факту, что дыхательная недостаточность приводит к применению искусственной вентиляции легких у всех пациентов. Смертность,

связанная с септическим шоком, у исследуемых пациентов была высокой, однако это соответствует результатам других исследований у пациентов с тяжелыми формами септического шока [1, 3]. Следовательно, изучение именно таких пациентов, вероятно, объясняет наблюдаемую довольно высокую смертность, и мы не можем устранить некоторую степень ошибки, относящуюся к выбору пациентов. Из-за возможности того, что основное заболевание само по себе могло привести к ранней смертности, мы оценивали смертность в трех различных временных точках: 7 дней, 28 дней и выписка из стационара. В эти три временные точки смертность была значительно ниже в группе норэпинефрина, чем в другой группе (рис. 2).

В заключение следует отметить, что в рамках этого исследования пять переменных были независимо и значительно связаны с результатом у пациентов с септическим шоком. Четыре фактора были связаны с неблагоприятным результатом: пневмония как причина септического шока, OSFI 3, низкий объем выделяемой мочи и высокая концентрация лактата в крови при возникновении септического шока. Один фактор — применение норэпинефрина в составе гемодинамической поддержки — был связан с весьма существенным снижением смертности в условиях стационара. Эти данные противоречат концепции о том, что норэпинефрин усиливает гипоперфузию органа-мишени посредством слишком сильного сужения сосудов, таким образом увеличивая смертность. Однако данное исследование страдает из-за некоторых ограничений вследствие его нерандомизированного открытого обсервационного дизайна. Следовательно, необходимо провести рандомизированное испытание для подтверждения того, ухудшает ли норэпинефрин уровень смертности у пациентов с септическим шоком по сравнению с высокодозным допаминном или эпинефрином.

Литература

1. Ruokonen E., Takaia J., Kari Y. et al. Septic shock and multiple organ failure // *Crit. Care Med.* — 1991. — Vol. 19. — P. 1146-1151.
2. Tuschschmidt J., Fried J., Astiz M. et al. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock // *Chest.* — 1992. — Vol. 102. — P. 216-220.
3. Ziegler E.F., Fisher C.J., Sprung C.L. et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 429-436.
4. Barriere S.L., Lowry S.F. An overview of mortality risk prediction in sepsis // *Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 23. — P. 376-393.
5. Garcia de la Torre M., Romero-Vivas T., Mar-tinez-Beltran J. Klebsiella bacteremia: An analysis of 100 episodes // *Rev. Infect. Dis.* — 1985. — Vol. 7. — P. 143-148.
6. Hilf M., Yu V.L., Sharp J. Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Outcome correlation in a prospective study of 200 patients // *Am. J. Med.* — 1989. — Vol. 87. — P. 540-549.
7. Cunnion R.E. Clinical trials of immunotherapy for sepsis // *Crit. Care Med.* — 1992. — Vol. 20. — P. 721-723.

8. Zeni F., Freeman B., Natanson C. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment // *Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 25. — P. 1095-1100.
9. Wilson R.F., Sibbald W.J., Jaanimagi J.L. Hemodynamic effects of dopamine in critically ill patients // *J. Surg. Res.* — 1976. — Vol. 20. — P. 163-171.
10. Regnier B., Safran J., Carlet J. et al. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock // *Intensive Care Med.* — 1979. — Vol. 5. — P. 115-120.
11. Task force of the American college of critical care medicine, society of critical care medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 639-660.
12. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. ACCP/ SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Crit. Care Med.* — 1992. — Vol. 20. — P. 964-974.
13. Coris R.J.A., Boekhorst T.P.A., Nuytuick J.K.S. et al. Multiple organ failure // *Arch. Surg.* — 1985. — Vol. 120. — P. 1109-1115.
14. Peto R., Pike M.C., Armitage P. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient II: Analysis and examples // *Br. J. Cancer.* — 1977. — Vol. 35. — P. 1-39.
15. Glantz S.A., Slinker B.K. Regression with a qualitative dependant variable. In: *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance.* — Vol. 1. — New York, McGraw-Hill, 1990. — 777 p.
16. Kleimbaum D.G. Logistic Regression. — New-York, Springer-Verlag, 1994. — 282 p.
17. Moyer I.H., Skelton J.M., Mills L.C. Norepinephrine: Effect in normal subjects: Use in treatment of shock unresponsive to other measures // *Am. J. Med.* — 1953. — Vol. 12. — P. 330-343.
18. Smulian H., Cuddy R.P., Eich R.H. Hemodynamic effects of pressor agents in septic and myocardial infarction shock // *JAMA.* — 1964. — Vol. 190. — P. 188-194.
19. Cohn J.N., Luria M.H. Studies in clinical shock and hypotension: II. Hemodynamic effect of norepinephrine and angiotensin // *J. Clin. Invest.* — 1965. — Vol. 44. — P. 1494-1501.
20. Marakawa K., Kobayashi A. Effect of vasopressors on renal tissue gas tensions during hemorrhagic shock in dogs. — *Crit. Care Med.* — 1988. — Vol. 16. — P. 789-792.
21. Parillo J.E., Parker M.M., Natanson C. et al. Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy // *Ann. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 113. — P. 227-242.
22. Vincent J.L., Preiser J.C. Inotropic agents // *New Horiz.* — 1993. — Vol. 1. — P. 137-144.
23. Zaritsky A.L. Catecholamines, inotropic medications, and vasopressor agents. In: *The pharmacologic approach to the critically ill patient.* — Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1994. — P. 387-404.
24. Martin C., Papazian L., Perrin G. et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? // *Chest.* — 1993. — Vol. 103. — P. 1826-1831.
25. Desjars P., Pinaud M., Potel G. et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock // *Crit. Care Med.* — 1987. — Vol. 15. — P. 134-137.
26. Meadows D., Edwards J.D., Wilkins R.G. et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy // *Crit. Care Med.* — 1988. — Vol. 16. — P. 663-666.
27. Edwards J.D., Brown G.C., Nightingale P. et al. Use of survivor's cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic patients // *Crit. Care Med.* — 1989. — Vol. 17. — P. 1098-1103.
28. Martin C., Eon B., Saux P. et al. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients // *Crit. Care Med.* — 1990. — Vol. 18. — P. 282-285.
29. Martin C., Saux P., Eon B. et al. Septic shock: a goal directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1990. — Vol. 34. — P. 413-417.
30. Martin C., Saux P., Mege J.L. et al. Prognostic values of serum cytokines in septic shock // *Intensive Care Med.* — 1994. — Vol. 20. — P. 272-277.
31. Martin C., Perrin G., Saux P. et al. Effect of norepinephrine on right ventricular function in septic shock patients // *Intensive Care Med.* — 1994. — Vol. 20. — P. 444-447.
32. Desjars P., Pinaud M., Bugnon D. et al. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock // *Crit. Care Med.* — 1989. — Vol. 17. — P. 426-429.
33. Mills L.C., Moyer J.F., Handley C.A. Effects of various sympathicomimetic drugs on renal hemodynamics in normotensive and hypotensive dogs // *Am. J. Physiol.* — 1960. — Vol. 198. — P. 1279-1288.
34. Schaer G.L., Fink M.P., Parillo J.E. Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: Enhanced renal blood flow with combination pressor therapy // *Crit. Care Med.* — 1985. — Vol. 13. — P. 492-496.
35. Jard S. Mechanisms of action vasopressin and vasopressin antagonists // *Kidney Int.* — 1988. — Vol. 34. — P. 38-42.
36. London G.M., Levenson J.A., Safar M. Hemodynamic effects of head-down tilt in normal subjects and sustained hypertensive patients // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245. — P. 194-202.
37. Marik P.E., Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis // *JAMA.* — 1994. — Vol. 272. — P. 1354-1357.
38. Meier-Hellman A., Bredle D.L., Specht M. et al. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patients with septic shock // *Intensive Care Med.* — 1997. — Vol. 23. — P. 31-37.
39. Goncalves J.A., Hydo U., Barie P.S. Factors influencing outcome of prolonged norepinephrine therapy for shock in critical surgical illness // *Shock.* — 1998. — Vol. 10. — P. 231-236.
40. Bakker J., Coffernils M., Leon M. et al. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome

- in human septic shock // Chest. — 1991. — Vol. 99. — P. 956-962.
41. Bernardin G., Pradier C., Tiger F. et al. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock // Intensive Care Med. — 1996. — Vol. 22. — P. 17-25.
42. D'orio V., Mendes P., Saad G. et al. Accuracy in early prediction of prognosis of patients with septic shock by analysis of simple indices: Prospective study // Crit. Care Med. — 1990. — Vol. 18. — P. 1339-1345.

К. Мартін, К. Вів'янд, М. Леоне, К. Тіріон. Вплив норепінефрину на результати лікування септичного шоку. Марсель, Франція.

Ключові слова: допамін, норадреналін, септичний шок, вазопресорні препарати.

Незважаючи на постійне поліпшення інтенсивної терапії, смертність від септичного шоку залишається на високому рівні. Відповідно, лікування як і раніше знаходиться на рівні підтримуючої терапії. Поповнення об'єму рідини з вазопресорною підтримкою залишаються стандартним вибором ад'ювантної терапії, і в якості вазопресорного засобу більшість обирають допамін. Через побоювання занадто сильного звуження судин вважається, що норепінефрин може завдати шкоди пацієнту. Дане дослідження було розроблено для визначення чинників, пов'язаних з результатами лікування у когорті пацієнтів із септичним шоком. Особлива увага приділялася лікуванню порушень гемодинаміки, вибору вазопресорного засобу, що використовувався, та з'ясуванню, чи пов'язане застосування норадреналіну зі збільшенням рівня смертності.

Проведено проспективне обсерваційне когортне дослідження у відділенні інтенсивної терапії університетської лікарні 97 дорослих пацієнтів із септичним шоком.

Проведено аналіз даних, отриманих у цих пацієнтів, з метою вибору змінних, які не залежать або значною мірою пов'язані з результатом їх лікування в умовах стаціонару. Були отримані 19 клінічних, біологічних і гемодинамічних показників, які визначались одразу після включення пацієнтів до дослідження або протягом перших 48-72 год. і проаналізовані для кожного з них. Використовувався покроковий логістичний регресійний аналіз і стратегія побудови моделі з метою визначення змінних, які не залежать або значною мірою пов'язані з результатом. Загальна смертність в умовах стаціонару склала 73% (71 пацієнт). П'ять змінних були значною мірою пов'язані з результатом. Використання норепінефрину у складі комплексної терапії пацієнтів було фактором, який найбільшою мірою асоціювався з позитивним результатом. У 57 пацієнтів, які отримували норепінефрин, відзначалося значне зниження смертності в умовах стаціонару (62% проти 82%; $p < 0,001$; відносний ризик = 0,68; 95% довірчий інтервал = 0,54-0,87) у порівнянні з 40 пацієнтами, які отримували інші вазопресорні засоби, крім норепінефрину (допамін у високій дозі та/або епінефрин). Чотири змінні асоціювалися з негативним результатом і значно більш високою смертністю в умовах стаціонару: пневмонія як причина септичного шоку (82% проти 61%; $p < 0,03$; відносний ризик = 1,47; 95% довірчий інтервал = 1,07-1,77), індекс органної недостатності (92% проти 60%; $p < 0,001$; відносний ризик = 1,47; 95% довірчий інтервал = 1,17-1,82), низький діурез під час включення в дослідження (88% проти 60%; $p < 0,01$; відносний ризик = 1,44; 95% довірчий інтервал = 1,06-1,87) і концентрація лактату в крові під час включення до дослідження > 4 ммоль/л (91% проти 63%; $p < 0,01$; відносний ризик = 1,60; 95% довірчий інтервал = 1,27-1,84).

Наші результати вказують, що застосування норадреналіну в комплексі терапії гемодинамічних порушень може мати позитивний вплив на результат лікування у пацієнтів із септичним шоком. Ці дані суперечать думці про те, що норепінефрин посилює гіперперфузію органів, сприяючи, таким чином, збільшенню смертності. Однак інформативність даного дослідження обмежена через його нерандомізований відкритий обсерваційний дизайн. Отже, необхідно повести рандомізоване клінічне дослідження для встановлення ефективності норепінефрину в покращенні показників смертності у пацієнтів із септичним шоком у порівнянні з допаміном у високій дозі або адреналіном. Пневмонія як причина септичного шоку, висока концентрація лактату в крові і низький діурез при госпіталізації є найбільш надійними показниками несприятливого прогнозу. Було підтверджено, що найсильнішим прогностичним фактором смертності у пацієнтів із септичним шоком є поліорганна недостатність.

K. Martin, K. Viviani, M. Leone, C. Tirion. Effect of norepinephrine on the results of treatment of septic shock. Marseille, France.

Key words: dopamine, norepinephrine, septic shock, vasopressor drugs.

Despite the continuous improvement of intensive care, mortality from septic shock remains high. Accordingly, treatment is still at the level of maintenance therapy. Completion of the fluid volume with vasopressor support remains the standard choice of adjuvant therapy, and many doctors choose dopamine as pressor drugs. Due to fears of too strong vasoconstriction is considered that norepinephrine may cause harm to the patient. This study was designed to determine factors associated with treatment outcomes in a cohort of patients with septic shock. Particular attention was paid to treatment of hemodynamic, choosing to use angiotonic drugs and to ascertain whether the use of norepinephrine is associated with increased mortality.

Prospective, observational cohort study was done in ICU of university hospital at 97 combined consecutive adult patients with septic shock. The data obtained from these patients were analyzed, in order to select variables that are independent or related in large part the result of their treatment in hospital. 19 clinical, biological and hemodynamic variables were received during entry into the study or within the first 48-72 h and analyzed for each patient. We used a stepwise logistic regression analysis and strategy of constructing a model to identify variables that are independent or largely associated with the result. The overall mortality in hospital was 73% (71 patients). Five variables were significantly associated with outcome. The use of norepinephrine in complex treatment of patients is a factor that is most associated with positive results. A significant reduction in mortality in hospital (62% vs 82%; $p < 0,001$; relative risk=0,68, 95% CI=0,54-0,87) in 57 patients who received norepinephrine was observed, compared with 40 patients who received other vasopressor drugs, except for norepinephrine (dopamine at the high dose and/or epinephrine). Four variables were associated with a negative result and a significantly higher mortality in hospital: pneumonia as a cause of septic shock (82% to 61%; $p < 0,03$; relative risk=1,47, 95% confidence interval = 1,07-1,77), index of organ failure (92% versus 60%; $p < 0,001$; relative risk=1,47, 95% CI=1,17-1,82), low diuresis allocated at the time of entry into the study (88% vs 60%; $p < 0,01$; relative risk=1,44, 95% CI=1,06-1,87) and the concentration of lactate in the blood at the time of including to study >4 mmol/l (91% against 63%; $p < 0,01$; relative risk=1,60, 95% CI=1,27-1,84).

Our results indicate that the use of norepinephrine in the treatment of hemodynamic disorders can have a positive impact on the outcome of treatment in patients with septic shock. These data contradict the view that norepinephrine increases hypoperfusion of the organs, contributing thus increasing mortality. However, the information content of the present study is limited because of its non-randomized, open, observational design. Hence, the need for a randomized clinical study establish that norepinephrine improves mortality in patients with septic shock compared with dopamine in the high dose of epinephrine or. Pneumonia as a cause of septic shock, a high concentration of lactate in the blood and low volume of urine allocated for hospitalization are the most reliable indicators of poor prognosis. It was confirmed that the strongest predictor of mortality in patients with septic shock was multiple organ failure.

Надійшла до редакції 02.12.2009 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2010
УДК 615.357: 616.124.2 — 053.2/6

Вплив дофаміну та добутаміну на стан систолічної, діастолічної функції лівого шлуночка та легеневий кровообіг при септичному шоці у дітей

В.А. Корсунов

Харківська медична академія післядипломної освіти (ректор — професор О.М.Хвисюк)
Харків, Україна

У статті обговорюється проблема вибору препаратів для іноторопної підтримки при септичному шоці у дітей. Наведено результати змін серцевого викиду, систолічної, діастолічної функції лівого шлуночка серця та показників легеневого кровообігу у відповідь на інфузію дофаміну та добутаміну при септичному шоці у дітей. Продемонстровано, що добутамін більш суттєво збільшує серцевий викид та позитивно впливає на діастолічну функцію. Дофамін демонструє пресорний вплив та помірно збільшує серцевий викид, але не покращує діастолічної функції.

Ключові слова: діти, септичний шок, гемодинаміка, дофамін, добутамін.
