

*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.

---

## Вступ

Попри наведені Консенсусом 2002 р. дані щодо зниження летальності при септичному шоку (СШ) у дітей до 10%, за іншими оцінками вона сягає 50,8% [1-3]. Отже, вдосконалення інтенсивної терапії СШ у дітей залишається актуальною проблемою. Згідно з визначеннями Консенсусу 2002 р. і рекомендаціями «Руху за виживання при сепсисі» збереження ознак шоку у дітей попри інфузію 60 мл/кг кристалолідів протягом години та підвищення ЦВТ до 8-12 мм рт.ст. є підставою для визнання шоку рідинно-рефрактерним, що вимагає призначення інотропної підтримки дофаміном у дозі 10-20 мкг/кг/хв. або добутамінном у дозі 5-20 мкг/кг/хв. [1, 4, 5].

Дофамін вважається препаратом вибору для лікування рідинно-рефрактерного шоку [4, 5]. У пацієнтів із СШ дофамін підвищує серцевий індекс (СІ), індекси ударної роботи лівого (ІУРЛШ) та правого (ІУРПШ) шлуночків серця. Дофамін має і низку суттєвих недоліків, а саме: зниження ефективності на тлі ацидозу, негативний вплив на рівень пролактину, соматотропного гормону, тиреоїдних гормонів і катоболічну дію. Навіть у дозах нижче 5 мкг/кг/хв. він погіршує ниркову та спланхнічну перфузію, функціональний стан нирок та шлунково-кишкового тракту [6-9]. Отже, не дивно, що у нещодавньому мультицентровому дослідженні у дорослих продемонстрована здатність дофаміну збільшувати госпітальну летальність у хворих із СШ на 8,2%, а летальність у відділеннях інтенсивної терапії — на 7,2% [10].

Добутамін —  $\beta_1$ -агоніст з інотропною дією. Кілька досліджень вивчали вплив добутаміну на функцію серця при сепсисі або СШ в дозі від 2 до 28 мкг/кг/хв. У більшості робіт підвищення СІ варіювало від 20% до 66%. Проте частота серцевих скорочень часто значно підвищувалася. ІУРЛШ підвищувався на 23-37% при середній дозі добутаміну від 5 до 12 мкг/кг/хв. [11, 12]. Існують відомості про здатність добутаміну покращувати спланхнічну перфузію та збільшувати споживання кисню [11, 13]. Через можливість зниження артеріального тиску при СШ вважається доцільним застосування добутаміну в поєднанні з норадреналіном або іншими симпатоміметиками [12, 14].

Отже, з урахуванням того факту, що рідинно-рефрактерний шок у дітей частіше всього обумовлений збереженням низького СІ і переважною потребою в ефективній інотропній дії без небажаних сторонніх впливів, добутамін виглядає більш привабливим препаратом, ніж дофамін. Проте порівняльних досліджень

щодо застосування цих препаратів у дітей при СШ не проводилось, і, відповідно, існує брак об'єктивної інформації, необхідної для раціонального вибору того чи іншого препарату.

Метою дослідження було вивчити та порівняти вплив інфузії дофаміну та добутаміну на стан центральної, легеневої та периферичної гемодинаміки у дітей із СШ.

## Матеріали та методи дослідження

У 2007-2009 рр. було проведено проспективне порівняльне рандомізоване дослідження, до якого увійшло 24 дитини із СШ, які надходили до відділення інтенсивної терапії Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Діагноз СШ встановлювався у відповідності до критеріїв Консенсусу SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (2001). Вік пацієнтів становив від 1 міс. до 16 років. Дофамін було застосовано середньою дозою  $12,4 \pm 2,0$  мкг/кг/хв. (від 5 до 30 мкг/кг/хв.) у 11 хворих (група ДОФ), добутамін середньою дозою  $10,1 \pm 0,5$  мкг/кг/хв. (від 7 до 15 мкг/кг/хв.) — у 13 хворих (група ДОБ).

Моніторне спостереження за пацієнтами включало реєстрацію частоти серцевих скорочень (ЧСС), середнього артеріального тиску (САТ), пульсоксиметрію ( $\text{SaO}_2$ ) (монітори UM-300). До початку та за 30 хв. після початку інфузії інотропних засобів усім хворим проводилась ехокардіоскопія в М-режимі та імпульсно-хвильове доплерівське сканування кровообігу в легеневій артерії за допомогою УЗ-сканера «Ultima PA». Вимірювались кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний (КСР) розміри ЛШ. На підставі отриманих даних за L.Teichholz та співавт. (1976) проводився розрахунок кінцево-систолічного (КСО) та кінцево-діастолічного об'ємів (КДО) ЛШ, ударного об'єму (УО), ударного індексу (УІ), фракції викиду (ФВ), ІРЛШ, ІУРЛШ, індексу загального периферичного судинного опору (ІЗПСО). Серцевий індекс розраховувався за формулою  $\text{СІ} = \text{УІ} \cdot \text{ЧСС}$ . Також вимірювались параметри трансмітрального кровообігу: час викиду з аорти (ЕТ А), максимальні та міні-

Таблиця 1

### Загальна характеристика хворих

Показники	Група ДОФ, n=11	Група ДОБ, n=13
Вік, міс.	$36,1 \pm 15,4$	$25,1 \pm 12,1$
Маса, кг	$15,3 \pm 4,3$	$15,2 \pm 4,7$
Зріст, см	$96,5 \pm 8,8$	$91,9 \pm 11,6$
ППТ, м <sup>2</sup>	$0,62 \pm 0,11$	$0,60 \pm 0,13$

Таблиця 2

## Гемодинамічні показники у групі ДОФ

Показник	До	Після	W	p
ЧСС, уд./хв.	138,4±4,3	143,7±6,5	13	>0,05
САТ, мм рт.ст.	62,1±2,3	74,0±2,4	66	<0,018
КДР, см	2,80±0,28	2,80±0,29	6	>0,05
УО, мл	18,8±4,3	20,2±4,9	10	>0,05
УІ, мл/м <sup>2</sup>	28,5±1,9	29,6±2,0	9	>0,05
ХОС, л/хв.	2,54±0,53	2,75±0,58	24	>0,05
СІ, л/хв./м <sup>2</sup>	3,90±0,23	4,17±0,22	50	<0,054
ФВ	0,58±0,03	0,64±0,04	30	>0,05
ІЗПСО, л/хв.*с*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup>	1219,8±128,3	1334,2±46,9	18	>0,05
ІРЛШ, кг*хв./м <sup>2</sup>	3,27±0,20	4,23±0,31	50	<0,054
ІУРЛШ, г*хв./м <sup>2</sup>	23,8±1,52	30,0±2,43	50	<0,054
САТ ЛА, мм рт.ст.	33,5±4,2	34,5±7,7	14	>0,05
ІЛСС, л/хв. л/хв./м <sup>2</sup>	593,7±89,6	575,6±162,7	0	>0,05
DO <sub>2</sub> , мл/хв./м <sup>2</sup>	501,3±40,0	529,9±48,9	22	>0,05

мальні швидкості хвиль раннього діастолічного наповнення (E) (Vmax E, Vmin E) та предсердної систоли (A) (VmaxA, VminA), час вигнання (ET) хвиль E та A, час уповільнення (DT — deceleration time) хвилі E, час ізоволемічної релаксації (IVRT — isovolumic relaxation time) ЛШ та час ізоволемічного скорочення (IVCT — isovolumic constriction time) ЛШ з наступним розрахунком їх інтегралів VTI E, VTI A та індексу Тея (MPI — myocardial performance index) за формулою  $MPI = (IVCT + IVRT) / ET A$ , який є сукупним віддзеркаленням систолічної та діастолічної функції шлуночка [15]. Середній артеріальний тиск у легеневій артерії (САТ ЛА) вимірювався за A.Kitabatake та співавт. (1983). ЦВТ вимірювався у верхній порожнистій вені за методом Вальдмана. Індекс легеневого судинного опору (ІЛСО) визначався за формулою:  $ІЛСО = 80 * (САТ ЛА \text{ мм рт.ст.} - ЦВТ \text{ мм рт.ст.}) / СІ$ . Гемоглобін (Hb) у венозній крові визначався загальновідомим методом. Проводився розрахунок доставки кисню (DO<sub>2</sub>) за формулою:  $DO_2 = СІ * Hb * SaO_2 * 1,34$ .

Для аналізу результатів створено базу даних у програмі Statistica 6. Достовірність змін показників до і після призначення інотропних засобів визначалась за критерієм W (Вілкоксона), достовірність відмінностей між групами за критерієм Манна-Уїтні.

## Результати дослідження та їх обговорення

Досліджувані групи пацієнтів за віком та антропометричними характеристиками не мали достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

До призначення інотропної підтримки групи вірогідно не відрізнялись за досліджуваними показниками гемодинаміки ( $p > 0,05$ ) та характеризувались наявністю тахікардії, помірним пригніченням систолічної функції ЛШ, легеневою гіпертензією та зниженою доставкою кисню. Необхідно відзначити, що в групі ДОБ порівняно із групою ДОФ існувала тенденція до суттєвого підвищення ІЛСО, проте вона не набула статистичної вірогідності.

Після призначення інотропної підтримки у групі ДОФ відбувалось вірогідне збільшення САТ, СІ, ІРЛШ та ІУРЛШ. ЧСС, КДО, УО, УІ, ІЗПСО, САТ ЛА, ІЛСО, DO<sub>2</sub> не зазнавали вірогідних змін ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

У групі ДОБ відбувалось вірогідне збільшення ЧСС, КДР, УО, УІ, ХОС, СІ, ФВ, ІРЛШ, ІУРЛШ. На тлі відсутності вірогідних змін САТ та недостовірної тенденції до зниження САТ ЛА ( $p > 0,05$ ) відбувалось вірогідне зниження ІЗПСО та ІЛСО і збільшення DO<sub>2</sub> (табл. 3).

Збільшення КДР як показника переднавантаження під впливом інфузії добутаміну заслуговує окремої уваги, адже може свідчити про покращення діастолічної функції ЛШ. Необхідно відзначити, що СІ, УІ, ІУРЛШ, ІРЛШ, DO<sub>2</sub> після початку інотропної підтримки у групі ДОБ ставали вірогідно вищими, ніж у групі ДОФ, а ІЗПСО — вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

## Гемодинамічні показники у групі ДОБ

Показник	До	Після	W	p
ЧСС, уд./хв.	127,3±4,7	142,5±7,3	61	<0,048
САТ, мм рт.ст.	70,6±4,7	74,4±3,7	36	>0,05
КДР, см	2,80±0,32	2,91±0,30	69	<0,022
УО, мл	16,7±3,4	23,4±4,9	91	<0,022
УІ, мл/м <sup>2</sup>	29,0±2,7	40,0±2,5	91	<0,022
ХОС, л/хв.	2,10±0,43	3,06±0,54	91	<0,022
СІ, л/хв./м <sup>2</sup>	3,65±0,30	5,60±0,34	71	<0,022
ФВ	0,57±0,05	0,67±0,04	91	<0,022
ІЗПСО, л/хв.*с*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup>	1568,1±166,6	1029,0±80,2	91	<0,022
ІРЛШ, кг*хв./м <sup>2</sup>	3,50±0,41	5,69±0,48	71	<0,022
ІУРЛШ г*хв./м <sup>2</sup>	28,4±4,2	40,6±3,4	71	<0,022
САТ ЛА, мм рт.ст.	46,4±5,6	41,6±4,8	15	>0,05
ІЛСС, л/хв. л/хв./м <sup>2</sup>	959,6±167,8	567,8±84,3	52	<0,052
DO <sub>2</sub> , мл/хв./м <sup>2</sup>	480,3±52,8	709,2±67,3	52	<0,052

Таблиця 4

## Зміни діастолічної функції у групі ДОФ

Показник	До	Після	W	p
Vmax A, см/с	80,8±8,4	86,4±6,1	10	>0,05
Vmax E, см/с	118,1±8,4	129,3±8,1	12	>0,05
Vmin A, см/с	55,6±7,6	54,2±7,6	14	>0,05
Vmin E, см/с	14,0±1,1	18,3±2,3	26	>0,05
ET A, мс	74,9±6,6	67,8±5,2	11	>0,05
ET E, мс	111,8±12,1	107,8±11,5	20	>0,05
VTI A, см <sup>2</sup>	4375,4±379,9	4239,1±386,9	10	>0,05
VTI E, см <sup>2</sup>	5309,5±638,3	6009,5±842,7	4	>0,05
IVRT, мс	43,6±5,3	48,3±6,0	5	>0,05
IVCT, мс	50,0±5,0	47,8±4,9	18	>0,05
DT, мс	54,1±8,0	60,0±8,6	0	>0,05
MPI, у.о.	0,47±0,06	0,45±0,05	21	>0,05

Повертаючись до стану діастолічної функції ЛШ, необхідно зазначити, що під впливом інфузії дофаміну вона не зазнавала вірогідних змін (табл. 4).

Натомість під впливом інфузії добутаміну ми спостерігали певні зрушення трансмітрального потоку, а отже, діастолічної функції ЛШ. Насамперед важливо відзначити, що вірогідно зростали максимальна діастолічна швидкість руху крові крізь мітральний клапан як під час його пасивного току, так і під час систоли передсердь. Також вірогідно зростала діастолічна швидкість раннього трансмітрального току крові Vmin E і зменшувався час ізвольомічної релаксації ЛШ. Унаслідок покращення систолічної та діастолічної функції ЛШ вірогідно зменшувався показник індексу Тея ЛШ з 0,49±0,04 до 0,41±0,03 (у нормі 0,32±0,09 у.о.) (табл. 5).

Таким чином, і добутамін, і дофамін впливають на стан систолічної функції ЛШ, а вплив на діастолічну функцію ЛШ ми констатували лише у добутаміну.

## Висновки

1. Дофамін при септичному шоці у дітей сприяє збільшенню середнього артеріального тиску та помірному покращенню серцевого викиду.

## Література

1. Carcillo J.A. Task force committee members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock / J.A.Carcillo, A.I.Filelds // Crit. Care Med. — 2002. — Vol.30. — P.1356-1378.
2. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom — the results of Pediatric Intensive Care Society sepsis audit / [D.P.Inwald, R.Tasker, M.J.Peters et al.] // Arch. Dis. Child. — 2009. — №1. — P.168-176.
3. Mortality rates in pediatric septic shock subordinate to community infection: About 70 cases / [K.Menif, A.Khaldi, A.Bouziri, et al.] // Med. Mal. Infect. — 2008. — №2. — P.169-172.
4. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / [R.P.Dellinger, M.Levy, J.Carlet et al.] // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36. — P.296-327.

Таблиця 5

## Зміни діастолічної функції у групі ДОБ

Показник	До	Після	W	p
Vmax A, см/с	70,5±6,1	87,4±6,6	56	<0,052
Vmax E, см/с	98,6±10,4	118,2±7,0	64	<0,020
Vmin A, см/с	40,0±4,9	47,2±7,4	26	>0,05
Vmin E, см/с	10,9±1,1	22,7±4,7	64	<0,020
ET A, мс	101,8±7,5	99,2±9,6	5	>0,05
ET E, мс	125,5±13,8	119,2±13,2	8	>0,05
VTI A, см <sup>2</sup>	4943,7±569,2	5595,9±508,8	38	>0,05
VTI E, см <sup>2</sup>	5386,3±862,7	6605,5±868,7	38	>0,05
IVRT, мс	55,0±5,2	42,7±3,5	36	<0,024
IVCT, мс	52,0±8,1	43,2±4,5	14	>0,05
DT, мс	63,6±10,2	67,1±12,4	9	>0,05
MPI, у.о.	0,49±0,04	0,41±0,03	5	<0,018

2. Добутамін при септичному шоці у дітей не здійснює клінічно значущого впливу на середній артеріальний тиск, а отже, побоювання щодо артеріальної гіпотензії при його використанні на мають достатніх підстав.

3. Добутамін на відміну від дофаміну суттєво покращує всі показники серцевого викиду, систолічної функції лівого шлуночка та збільшує системний транспорт кисню.

4. Використання добутаміну сприяє зменшенню післянавантаження у великому та малому колах кровообігу, а отже, покращує периферичний та легеневий кровообіг, що надає йому певних переваг перед дофаміном особливо за умов легеневої гіпертензії, яка нерідко сполучається із септичними станами.

5. Використання добутаміну при септичному шоці у дітей на відміну від дофаміну сприяє покращенню діастолічної функції лівого шлуночка.

6. З огляду на те, що у дітей із рідинно-рефрактерним септичним шоком переважає гіподинамічний тип гемодинаміки із низьким серцевим викидом на тлі периферичної вазоконстрикції, добутамін у порівнянні з дофаміном може бути більш доцільним та ефективним засобом для відновлення гемодинаміки в межах концепції ціль-орієнтованої терапії шоку.

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

5. Khilnani P. Recent advances in sepsis and septic shock / Praveen Khilnani, Satish Deopujari, Joe Carcillo // Indian J. of Ped. — 2008. — №8. — P.821-830.
6. Van den Berg G. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children / G.Van den Berg, F.de Zegher, P.Lauwers // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22. — P.1747-1753.
7. Growth hormone secretion in critical illness: effect of dopamine / [G.Van den Berg, F. de Zegher, P. Lauwers et al.] // J. Clin. Endocrinol Metab. — 1994. — Vol. 79. — P.1141-1146.
8. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness / [A.Dive, F.Foret, J.Jamart et al.] // Intensive Care Med. — 2000. — Vol. 26. — P.901-907.
9. Holmes C.L. Low-dose dopamine in the ICU / C.L.Holmes, K.R.Walley // Chest. — 2003. — Vol. 123. — P.1266-1275.
10. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study / [Y.Sakr, K.Reinchart, J.-L.Vincent et al.] // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34. — P.589-597.
11. Vincent J.-L. Dobutamine administration in septic shock: addition to standard protocol / J.-L.Vincent, A.Roman, R.Kahn // Crit. Care Med. — 1990. — Vol. 18. — P.689-693.
12. Arikan A. Pediatric shock / A.Arikan // Signa Vitae — Journal for Intensive Care and Emergency medicine. — 2008. — Vol. 3. — P.13-23.
13. Vallet B. How to titrate vasopressors against fluid loading in septic shock / B.Vallet, H.Tytgat, G.Lebuffe // Advances in Sepsis. — 2007. — Vol. 6. — P.34-44.
14. Hauser G.J. Early goal-directed therapy of pediatric septic shock in the emergency department / G.J.Hauser // Israeli J. of Emergency Medicine. — 2007. — Vol. 7. — P.5-17.
15. Tei C. New **index** of combined systolic and diastolic myocardial **performance**: a simple and reproducible measure of cardiac function — a study in normal and dilated cardiomyopathy / [C.Tei, L.H.Ling, D.O.Hodge et al.] // J. Cardiol. — 1995. — Vol. 26. — P.357-366.

***V.A. Корсунов. Влияние дофамина и добутамина на состояние систолической, диастолической функции левого желудочка и легочный кровоток при септическом шоке у детей. Харьков, Украина.***

***Ключевые слова:*** дети, септический шок, гемодинамика, дофамин, добутамин.

*В статье обсуждается проблема выбора препаратов для инотропной поддержки при септическом шоке у детей. Приводятся результаты изменений сердечного выброса, систолической и диастолической функции левого желудочка сердца и показателей легочного кровотока в ответ на инфузию дофамина и добутамина при септическом шоке у детей. Продемонстрировано, что добутамин в большей степени увеличивает сердечный выброс и оказывает позитивное влияние на диастолическую функцию. Дофамин проявляет прессорное действие и умеренно увеличивает сердечный выброс, не улучшая диастолической функции.*

***V.A. Korsunov. Influence of dopamine and dobutamine on the state of systolic, diastolic left ventricular function and pulmonary circulation during septic shock in children. Kharkiv, Ukraine.***

***Key words:*** children, septic shock, hemodynamic, dofamin, dobutamin.

*The problem of choice of inotrope agent in pediatric septic shock is discussed in this article. The results of cardiac output, systolic and diastolic function left ventricle and pulmonary circulation shifts after dofamin/dobutamin infusion in pediatric septic shock are shown. We concluded, that dobutamin is more effective to improve cardiac output and diastolic dysfunction, but dofamin demonstrate a pressure effect, have minimal inotropic effect and do not improve diastolic disorders.*

*Надійшла до редакції 03.12.2009 р.*