

## Выбор норадреналина или допамина для лечения гипердинамического септического шока

К. Мартин, Л. Папазиан, Ж. Перрин, П. Сакс,  
Ф. Гуин Марсель, Франция

С целью сравнить способность допамина и норадреналина вызывать обратное развитие гемодинамических и метаболических нарушений при гипердинамическом септическом шоке у человека проведено проспективное, двойное слепое, рандомизированное исследование. Изучались взрослые пациенты с гипердинамическим септическим шоком после восполнения объема жидкости, находившиеся в ОИТ. Пациентам назначали допамин (2,5-25 мкг/кг/мин.) или норадреналин (0,5-5,0 мкг/кг/мин.). Если не происходило улучшения гемодинамических и метаболических нарушений при применении максимальной дозы одного препарата, добавляли другой препарат. Цель терапии состояла в достижении и сохранении, по крайней мере, в течение 6 ч следующих показателей: индекс системного сосудистого сопротивления  $>1100$  дин\*с/см<sup>5</sup>\*м<sup>2</sup> и/или среднее системное артериальное давление  $\geq 80$  мм рт.ст., сердечный индекс  $\geq 4,0$  л/мин./м<sup>2</sup>, доставка кислорода  $>550$  мл/мин./м<sup>2</sup>, и потребление кислорода  $>150$  мл/мм/м<sup>2</sup>. При применении допамина в дозе 10-25 мкг/кг/мин. были успешно излечены 5 (31%) из 16 пациентов по сравнению с 15 (93%) из 16 пациентов при применении норадреналина в дозе  $1,5 \pm 1,2$  мкг/кг/мин. ( $p < 0,001$ ). Десять из 11 пациентов, которые не отвечали на терапию допамином и у которых сохранялась гипотензия и олигурия, были успешно излечены при дополнительном применении норадреналина.

В настоящем исследовании обнаружено, что в тестируемых дозах норадреналин был более эффективным и надежным, чем допамин, при стимулировании обратного развития нарушений при гипердинамическом септическом шоке. У подавляющего большинства пациентов, принимавших участие в исследовании, норадреналин увеличивал среднее перфузионное давление без выраженных побочных эффектов на периферический или почечный кровоток (поскольку восстанавливался объем выделяемой мочи). Одновременно увеличивалось потребление кислорода.

**Ключевые слова:** септический шок, вазопрессорные средства, допамин, норадреналин.

### Введение

Септический шок, сохраняющийся после увеличения объема крови, часто характеризуется следующими особенностями гемодинамики: гипотония, системная вазодилатация и высокий сердечный индекс (СИ) [1-3]. При гипердинамическом септическом шоке для метаболизма характерно снижение потребления кислорода и патологическая зависимость индекса потребления  $O_2$  ( $IV_{O_2}$ ) от индекса доставки  $O_2$  ( $ID_{O_2}$ ), даже при нормальной или высокой скорости доставки [4-9]. В соответствии с показателями гемодинамики и после восполнения объема жидкости обычно применяют инотропы с вазоконстрикторными свойствами. Их задача — обратное развитие гипердинамического септического шока. Ранее проведенные исследования показали потенциальную эффективность норадреналина, но в результате отсутствия возможности гемодинамического контроля на практике и опасения развития

слишком сильного сужения сосудов этот препарат не получил широкого применения [10-12]. Действительно, нерациональное применение мощных вазопрессорных средств приводит к гипоперфузии ткани и тяжелой ишемии жизненно важных органов [13]. Появились новые катехоламины, предназначенные для лечения шоковых состояний, среди которых следует выделить допамин, который рекомендуется для широкого применения при лечении септического шока, поскольку он увеличивает системное давление крови посредством комбинированного воздействия на функцию миокарда и сопротивление в системных сосудах [14-16]. Однако у многих пациентов допамин не способен восстанавливать необходимые гемодинамические показатели, и было обнаружено, что в этом случае на помощь приходит норадреналин [17-19]. Насколько нам известно, до настоящего времени не проводились доказательные исследования, сравнивающие эти два препарата.

Целью данного проспективного, рандомизированного, двойного слепого исследования было сравнение потенциальных возможностей норадреналина и допамина стимулировать обратное развитие гемодинамических нарушений гипердинамического септического шока у человека. Поскольку коррекция гемодинамических нарушений при септическом шоке направлена и на улучшение доставки кислорода к органам, также изучался эффект обоих препаратов на метаболизм кислорода.

## Материалы и методы исследования

Это проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование включало 32 взятых подряд пациента без специального подбора с гипердинамическим септическим шоком. Исследование было одобрено Этическим комитетом нашего учреждения, и от близких родственников было получено письменное информированное согласие. Гипердинамический септический шок определялся следующим образом: систолическое давление крови в системных артериях (САД) менее 90 мм рт.ст., СИ более 4,0 л/мин./м<sup>2</sup>, сниженная перфузия органов, о которой свидетельствует нарушение умственного функционирования (до воздействия седативными средствами) и/или олигурия (менее 30 мл/ч), уровень лактата в артериальной крови более 2,5 ммоль/л и бактериемия или обнаруженный источник инфекции у пациентов, одновременно получавших антибиотикотерапию широкого спектра действия. У всех пациентов температура тела была выше 38,5°C.

**Гемодинамические и метаболические исследования.** Непрерывно осуществлялся мониторинг частоты сердечных сокращений. Контроль артериального давления проводился с помощью внутриартериального катетера (радиальная артерия). У всех пациентов была проведена катетеризация легочной артерии с использованием катетера Swan-Ganz. Периодически измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее давление крови (САД), центральное венозное давление (ЦВД), среднее давление крови в легочной артерии (АДЛАСр.) и давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК). Давление измерялось в конце выдоха при положении пациента лежа на спине. За нулевую отметку принимали уровень средней подмышечной линии. У всех пациентов минутный сердечный выброс измерялся 3 раза с помощью термодилуционного метода — охлажденной на льду (<2°C) 10 мл 5% инъекции декстрозы, которая вводилась в конце выдоха.

Измеряли насыщенность оксигемоглобином и содержание кислорода в системной и легочной артериальной крови с помощью оксиметра (IL 282, Instrumentation Laboratories, Lexington, Mass). Производные гемодинамических переменных вычислялись следующим образом: индекс сопротивления кровотоку в системных сосудах (ИССС) (дин\*с/см<sup>5</sup>\*м<sup>2</sup>)=(I[САД-ЦВД]/СИ)\*80; V<sub>O<sub>2</sub></sub> (мл/мин./м<sup>2</sup>)=(a-v)O<sub>2</sub>\*СИ\*10; D<sub>O<sub>2</sub></sub>=CaO<sub>2</sub>\*СИ\*10; O<sub>2</sub> ext=CaO<sub>2</sub>-CvO<sub>2</sub>/CaO<sub>2</sub>, где (a-v)O<sub>2</sub> — разница содержания кислорода в артериальной и венозной крови; CaO<sub>2</sub> — содержание O<sub>2</sub> в артериальной крови (мл/мин./м<sup>2</sup>), O<sub>2</sub> ext — коэффициент утилизации O<sub>2</sub> (%); CvO<sub>2</sub> — объемная концентрация кислорода в смешанной венозной крови.

Моча выводилась из мочевого пузыря катетером. Образцы лактата для анализа брались из артериального катетера.

**Терапевтический протокол.** Пациенты получали антибиотики широкого спектра действия. Ни один из этих пациентов не получал кортикостероиды. Из-за тяжелой гипоксии, вызванной острой пневмонией (у 18 пациентов), и респираторного дистресс-синдрома взрослых (у остальных пациентов) у всех пациентов была необходима искусственная вентиляция легких. Респираторный дистресс-синдром взрослых характеризовался двусторонним гомогенным затемнением легкого, выявленным во время рентгенологического обследования органов грудной клетки, и выраженной артериальной гипоксемией ниже 60 мм рт.ст. при FI<sub>O<sub>2</sub></sub>=0,50. Контролировали дыхательный объем, частоту дыхания и FI<sub>O<sub>2</sub></sub> с целью сохранения нормального рН и РаСО<sub>2</sub> и поддержания последнего на уровне выше 70 мм рт.ст.

Всем пациентам проводили восполнение внутрисосудистого объема до установки катетера в легочной артерии. Доказательством восстановления объема служил показатель ЦВД на уровне менее 12 мм рт.ст. Восполнение жидкостного объема включало применение коллоидных и кристаллоидных растворов, при этом гематокрит крови поддерживался на уровне выше 33 при переливании крови. Сразу после установления катетера в легочной артерии определяли преднагрузку левого желудочка по показателю ДЗЛК, которая считалась оптимальной, когда на данном уровне жидкостная терапия более не сопровождалась увеличением СИ. Жидкостную терапию прекращали и при заметном снижении РаО<sub>2</sub> (более чем на 15%), что имело место у 7 пациентов. Для включения в данное исследование после оптимальной искусственной вентиляции легких и жидкостной

Таблиця 1

терапии пациенты должны были иметь следующие показатели: САД менее 90 мм рт.ст., ИССС менее 1000 дин\*с/см<sup>5</sup>\*м<sup>2</sup>, СИ более 4,0 л/мин./м<sup>2</sup>, сохраняющуюся олигурию (менее 30 мл/ч) и уровень лактата в артериальной крови более 2,5 ммоль/л. Если пациенты удовлетворяли этим критериям включения, начинали проводить непрерывную терапию путем вливания допамина или норадреналина через отдельный центральный венозный катетер и инфузомат. Допамин применялся в виде оригинального раствора, содержащего 40 мг/мл, а норадреналин — 2 мг/мл. Для каждого пациента были приготовлены 2 раствора лекарственного препарата. Один раствор, содержащий допамин, был разведен таким образом, чтобы скорость вливания 2 мл/мин. позволила влить пациенту дозу 2,5 мкг/кг/мин. Допускалось увеличивать дозу всякий раз на 2 мл до достижения максимальной дозы 25 мкг/кг/мин. (скорость вливания 20 мл/мин.). Другой раствор содержал норадреналин, разведенный таким образом, чтобы инфузия 2 мл/мин. позволила влить пациенту дозу 0,5 мкг/кг/мин. Допускалось увеличение дозы всякий раз на 2 мл до достижения максимальной дозы 5 мкг/кг/мин. (скорость вливания 20 мл/мин.). Каждый пациент получил допамин или норадреналин в соответствии с кодом рандомизации. Начальная доза допамина составляла 2,5 мкг/кг/мин., а норадреналина — 0,5 мкг/кг/мин. (то есть 2 мл/мин. для каждого пациента). Если гемодинамические показатели не улучшались, дозы катехоламинов были увеличены на 2 мл/мин. или несколько раз по 2 мл/мин. с интервалами 5-10 мин. Максимальная скорость инфузии составила 20 мл/мин. (допамин — 25 мкг/кг/мин., норадреналин — 5 мкг/кг/мин.). Врач, отвечающий за пациента, не знал, какой препарат применялся. Цель терапии состояла в достижении и поддержании в течение, по крайней мере, 6 ч подряд следующих показателей: ИССС более 1100 дин.\*с/см<sup>5</sup>\*м<sup>2</sup> и/или САД более 80 мм рт.ст., СИ более 4,0 л/мин./м<sup>2</sup>, индекс доставки кислорода (ID<sub>O<sub>2</sub></sub>) более 550 мл/мин./м<sup>2</sup> и IV<sub>O<sub>2</sub></sub> (индекс потребления кислорода IV<sub>O<sub>2</sub></sub>) более 150 мл/мин./м<sup>2</sup>. Если терапевтические цели не были достигнуты при применении максимальной дозы, было продолжено вливание катехоламинов с добавлением другого препарата и прогрессивным увеличением дозы, как описано выше. При стабилизации гемодинамических показателей титрование препарата изменяли по мере необходимости, в соответствии с гемодинамическими показателями, которые измерялись каждые 2 ч. Для под-

### Клинические данные, полученные по результатам исследования двух групп

	Допамин (n=16)	Норадреналин (n=16)
Возраст, лет	53±19	52±12
Вес, кг	65±14	62±17
Мужчины	12	12
Женщины	4	4
Балл по шкале АРАСНЕ II	30±1,2	31±1,3
Причины септического шока:		
перитонит	5	2
пневмония	8	10
сепсис	1	1
прочие	2	3

держания ДЗЛК на ранее определенном оптимальном уровне было выполнено наводнение. Применение катехоламинов продолжалось до выздоровления или наступления смерти.

Данные представлены в виде средних значений±SD. Использовали повторный дисперсионный анализ и критерий Стьюдента-Ньюмана-Коулза для оценки различия между группами с течением времени. Внутригрупповые изменения тестировались с помощью двустороннего дисперсионного анализа, а затем средние значения сравнивали множественным ранговым критерием Дункана. Двустороннее значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

### Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 32 пациента. В табл. 1 показано, что во время включения в исследование не наблюдалось каких-либо различий между этими двумя группами в отношении клинических данных.

В табл. 2 показано, что во время включения в исследование не наблюдалось различий гемодинамических и метаболических параметров (исходные показатели) между этими двумя группами. При применении допамина в дозе 10-25 мкг/кг/мин. только 5 из 16 пациентов (31%) успешно излечились и достигли терапевтических целей (табл. 3) по сравнению с 15 из 16 пациентов (93%), которые получали норадреналин ( $p < 0,001$ ) в дозе  $1,5 \pm 1,2$  мкг/кг/мин. (табл. 2). По одному пациенту в каждой группе не отвечали на комбинацию допамина в дозе 25 мкг/кг/мин. и норадреналина в дозе 5 мкг/кг/мин. Эти два пациента умерли в те-

Таблиця 2

Гемодинамічні та метаболічні показателі у пацієнтів, які відповідали на застосування норадреналіну або допаміну + норадреналіну

	Норадреналін			Допамін			
	Ісходне стання* (n=16)	Норадреналін** (n=15)	Норадреналін + 6 ч** (n=15)	Ісходне стання (n=16)	25 мкг*** (n=10)	Допамін + Норадреналін *** (n=10)	Допамін + Норадреналін + 6 ч*** (n=10)
САД, мм рт.ст.	54±10	89±13*	91±16*	53±8	59±10	88±8*	89±13*
ЧСС, уд./мин.	113±21	112±18	114±21	110±20	122±21	128±15	121±14
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	5,3±1,3	5,5±1,2	5,4±1,3	5,4±1,1	5,5±1,0	5,9±1,6	5,3±1,3
ДЗЛК, мм рт.ст.	12±3	14±4	15±6	15±6	16±6	19±12**	17±7
ИССС, дин.*с/см <sup>5</sup> *м <sup>2</sup>	65,9±22,1	115,0±35,0*	127,8±37,8*	64,7±19,7	65,9±21,7	109,2±33,7*	123,5±39,6*
АДЛАср., мм рт.ст.	24±5	28±5	29±6	25±5	27±6	32±9*	32±6*
O <sub>2</sub> ext	0,26±0,10	0,28±0,10	0,29±0,09*	0,23±0,10	0,26±0,09	0,25±0,08	0,25±0,06
ID <sub>O<sub>2</sub></sub> , мл/мин./м <sup>2</sup>	801±231	840±225	836±207	745±206	697±175	803±227	743±208
IV <sub>O<sub>2</sub></sub> , мл/мин./м <sup>2</sup>	208±70	232±85*	235±74*	178±65	188±65	197±67	186±51
Диурез, мл/ч	22±7	153±5	189±52	24±6	8,2±10	106±100*	107±125
Лактат, ммоль/л	4,8±1,6	4,4±1,8	2,9±0,8	4,8±3,2	4,2±2,0	3,8±2,0	3,8±3,0

Примечания: \* – различия показателей достоверны по сравнению с исходными ( $p < 0,05-0,0001$ ); \*\* – 15 пациентов, у которых введение норадреналіну было эффективным (стабілізація і через 6 ч); \*\*\* – 10 пациентов, у которых введение допаміну в дозі 25 мкг/кг/мин. было неэффективным, им дополнительно был введен норадреналін (стабілізація і через 6 ч).

чение нескольких часов после тяжелого септического шока, несмотря на дополнительное применение адреналина (5 мкг/кг/мин.). Десять из 11 пациентов, которые не отвечали на допамин, применяемый в дозе 25 мкг/кг/мин., успешно излечились при дополнительном применении норадреналіну (1,7±1,8 мкг/кг/мин.) (табл. 2). У пациентов, которые первоначально получали норадреналін, отмечалось значительное увеличение САД, ИССС, IV<sub>O<sub>2</sub></sub> и диуреза (табл. 2). Эти изменения сохранялись в течение 6 ч. Кроме того, наблюдалось значительное снижение уровня лактата в крови (табл. 2).

У 10 пациентов, которые не отвечали на применение допаміну в дозі 25 мкг/кг/мин., и у которых сохранялась выраженная гипотензия и олигурия, наблюдались сходные изменения (табл. 2) при добавлении норадреналіну. Наблюдалось значительное повышение показателей САД, ИССС, АДЛАср., ДЗЛК и диуреза, но не отмечалось какое-либо значительное уменьшение уровня лактата в крови в период исследования. В этой группе пациентов показатель IV<sub>O<sub>2</sub></sub> не изменялся. В табл. 3 представлены гемодинамические и метаболічні показатели для 5 пациентов, которые были успешно излечены допаміном в дозі 10-25 мкг/кг/мин. Наблюдалось значительное повышение САД, ИССС, АДЛАср., ДЗЛК и диуреза. Не отмечено изменений в индексах ID<sub>O<sub>2</sub></sub> и IV<sub>O<sub>2</sub></sub>. Через 6 ч терапии сохранялись повышенные уровни САД, ИССС и диуреза, но

показатели АДЛАср. и ДЗЛК возвращались к исходным значениям. Наблюдалось значительное уменьшение уровней лактата в крови. При присоединении к исследованию не отмечалось каких-либо различий между пациентами, которые отвечали и которые не отвечали на применение допаміну, за исключением показателя ID<sub>O<sub>2</sub></sub>, который был выше у пациентов, отвечающих на терапию (табл. 3). Пятнадцать пациентов были выписаны из больницы, 9 первоначально получали норадреналін, а 6 – допамин.

Основной результат данного исследования состоит в том, что в протестированных дозировках норадреналін был более эффективным и надежным, чем допамин в стимулировании обратного развития гемодинамических нарушений, наблюдаемых при гипердинамическом септическом шоке. Кроме того, норадреналін продемонстрировал свою эффективность, в то время как допамин в высокой дозе (25 мкг/кг/мин.) эффективным не был. Традиционная терапия гемодинамических нарушений септического шока включает в себя восстановление внутрисосудистого объема жидкостной терапией и использование адренергических препаратов при сохраняющейся гипотонии, несмотря на полноценное восстановление объема. Допамин является наиболее часто применяемым препаратом первого выбора, и его использование широко рекомендуется. Однако несколько исследований показали, что у многих пациентов невозможно достичь

Гемодинамічні та метаболічні показателі у пацієнтів, які відповідали на лікування (5 пацієнтів, 10-25 мкг/кг/мін.) і які не відповідали (10 пацієнтів, 25 мкг/кг/мін.) на лікування допаміном

Показателі	До застосування допаміну		Допамін, 10-25 мкг/кг/мін.		Допамін, 25 мкг/кг/мін.
	Лікування ефективно (n=5)	Лікування неефективно (n=10)	Лікування ефективно (n=5)	Лікування ефективно + 6 ч (n=5)	Лікування неефективно (n=10)
САД, мм рт.ст.	54±4	51±10	94±12*	96±5*	59±10
HR, уд./мін.	110±20	109±18	117±14	110±17	122±23
СИ, л/мін./м <sup>2</sup>	5,8±1	5,0±1,1	6,8±2,1**	6,1±1,3	5,5±1
ДЗЛК, мм рт.ст.	14±3	16±7	19±6**	15±5	19±4***
ИССС, дин.*с/см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup>	64,2±14,7	60,1±19,7	100,3±45,5*	127,0±35,0*	65,9±21,7
АДЛАСр., мм рт.ст.	24±6	25±4	36±7***	28±9	28±6
O <sub>2</sub> ext	0,19±0,06	0,26±0,09	0,21±0,05	0,20±0,09	0,26±0,02
ID <sub>O<sub>2</sub></sub> , мл/мін./м <sup>2</sup>	932±110	659±182**	1052±288	947±205	697±175
IV <sub>O<sub>2</sub></sub> , мл/мін./м <sup>2</sup>	169±71	182±65	221±54	193±51	188±65
Диурез, мл/ч	20±2	17±4	202±25*	196±36*	8,2±10
Лактат, ммоль/л	4,7±2,2	4,9±3,7	4,3±2,15	2,5±1,1*	4,2±2,0

Примечания: \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми во всех остальных группах ( $p < 0,001$ ); \*\* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у пациентов при неэффективности лечения до применения допаміну ( $p < 0,02$ ); \*\*\* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до применения допаміну ( $p < 0,005$ ).

необходимого давления перфузии ткани при использовании допаміну, даже в таких высоких дозах, как 80 мкг/кг/мін. [17-19]. В этих исследованиях была обнаружена эффективность норадреналина, который улучшал артериальное давление, диурез, доставку и потребление кислорода. Однако при использовании норадреналина существует вероятность слишком сильного сужения сосудов с ухудшением насыщения тканей кислородом. Во избежание этого негативного эффекта было предложено, чтобы цель рационального использования норадреналина включала не только обратное развитие гипотонии, но и достижение соответствующих физиологических показателей  $D_{O_2}$  и  $V_{O_2}$  [20, 21]. В данном исследовании терапевтические цели и физиологические конечные показатели определялись на основании ранее полученных данных у выживших пациентов с опасными для жизни заболеваниями [22-25]. Целью терапии было достижение и поддержание оптимальных показателей гемодинамики и метаболизма кислорода и одновременно восстановление нормального перфузионного давления в тканях. Попытка нормализовать давление крови за счет СИ и  $D_{O_2}$  при использовании высоких доз вазопрессорных препаратов приводит к низким показателям выживаемости [26]. Самих по себе восстановления и поддержания высоких уровней СИ недостаточно, так как у выживших и не выживших пациентов с септическим шоком может быть

нормальный или высокий уровень СИ даже в течение нескольких часов после смерти [27, 28]. Однако в предыдущих исследованиях авторы предполагали, что поддержание высокого уровня СИ может быть важной целью терапии, так как сообщалось, что пациенты, у которых в конечном итоге наступил летальный исход, демонстрировали развитие от гипердинамического до гиподинамического состояния [29-37]. Для достижения терапевтических целей приоритет отдавался жидкостной терапии для восстановления объема крови. После объемной нагрузки у пациентов отмечались высокие уровни СИ и низкие уровни ИССС – гемодинамический профиль, которому соответствует применение мощного вазопрессорного средства. Норадреналин продемонстрировал свою эффективность в стимулировании обратного развития гемодинамических нарушений у 93% пациентов, а допамін – лишь у 31%. Инфузии с вазопрессорным препаратом нельзя рассматривать у пациентов с высоким уровнем ИССС, так как повышенная сердечная постнагрузка, которая достигается напряжением миокарда, может оказывать негативный эффект в случае тяжелой сердечной дисфункции. Этот вопрос крайне важен: мощный вазопрессорный препарат, такой как норадреналин, должен использоваться только для восстановления нормальных показателей ИССС и/или давления крови в системных артериях у пациентов с тяжелой и документально подтвержден-

денной вазодилатацией. Хотя существуют некоторые проблемы методологии, связанные с применением ИССС в качестве единственного параметра определения периферийного сопротивления [32], в данном исследовании было обнаружено, что эффективным методом является регулирование скорости вливания вазопрессорного препарата с учетом этого параметра. Потенциально негативного эффекта сужения сосудов удалось избежать, о чем свидетельствовало улучшение продукции мочи и уровней лактата в крови.

Другие исследования также продемонстрировали положительное воздействие норадреналина на почечную функцию при септическом шоке [17-19, 33, 34]. У пациентов с гипотонией и гиповолемией, например при геморрагическом шоке следует избегать вазопрессорных препаратов по следующим причинам: несмотря на постоянное улучшение кровяного давления, снижается почечный кровоток и повышается почечное сосудистое сопротивление [13]. При гипердинамическом септическом шоке ситуация иная. Предполагается, что выделение мочи уменьшается, главным образом, в результате снижения гломерулярного перфузионного давления. Так как норадреналин имеет более значительный эффект на сопротивление эфферентных артериол, чем на сопротивление афферентных артериол [35], и увеличивает фракцию фильтрации, нормализация почечного сосудистого сопротивления может эффективно восстанавливать выделение мочи. Schaeg и соавт. [36] продемонстрировали, что при нормальных или повышенных уровнях СИ норадреналин увеличивает почечное сосудистое сопротивление, но почечный кровоток остается стабильным или даже увеличивается. Увеличение объема выделяемой мочи, наблюдаемое у большинства пациентов в исследовании, могло объясняться и уменьшением выброса антидиуретического гормона, который различными механизмами способствует задержке жидкости [37]. Сердечные и синоаортальные барорецепторы чувствительны к давлению и при низком внутрисосудистом давлении вызывают активацию симпатической системы и повышение секреции антидиуретического гормона [38]. Восстановление необходимого уровня системного и центрального давления у пациентов с септическим шоком, вероятно, способствовало подавлению секреции вазопрессина [39].

Учитывая положительную корреляцию между  $V_{O_2}$  и выживаемостью [4-9, 40-42] при септическом шоке, одной из основных целей

терапии является увеличение и поддержание уровня  $Do_2$  даже при достижении супранормальных значений. В данном исследовании у пациентов, получавших норадреналин, было продемонстрировано повышение значения  $V_{O_2}$ , которое не сопровождалось повышением  $Do_2$ . Это могло быть прямым влиянием адренергического препарата на окислительный метаболизм [43]. Однако уменьшение уровня лактата в крови, наблюдаемое в данном исследовании, не подтверждает эту гипотезу; кислород преимущественно использовался в митохондриях, поскольку близость внемитохондриальной системы оксидазы ниже, чем системы переноса кислорода в митохондрии (цитохром А3) [44].

Увеличение значения  $V_{O_2}$  и уменьшение уровней лактата может объясняться улучшением спланхической ишемии с высоким потреблением лактата печенью. Действительно, после использования норадреналина было продемонстрировано увеличение спланхического кровотока у пациентов с гипердинамическим септическим шоком [45]. Другое объяснение заключается в том, что под влиянием норадреналина была восстановлена сосудистая реактивность, и кровоток был направлен в области наибольшего кислородного голодания, оптимизируя утилизацию кислорода [46].

## Выводы

В заключение следует отметить, что данное исследование подтверждает, что норадреналин может быть эффективным в стимулировании обратного развития гемодинамических и метаболических нарушений, вызванных тяжелым гипердинамическим септическим шоком. Было обнаружено, что в тестируемых дозах при применении в вышеуказанных целях норадреналин был более эффективным и надежным, чем допамин, и может использоваться, даже в случае неэффективности последнего. У исследуемых пациентов норадреналин способствовал достижению терапевтических целей у 93% пациентов, а допамин достигал целей только у 31% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, можно рассматривать норадреналин как эффективный препарат при лечении гипердинамического септического шока. Во время терапии следует особое внимание уделять значениям ИССС (с целью его поддержания у нижней границы нормы) и уровню  $Do_2$  (который должен быть выше 550 мл/мин./м<sup>2</sup>).

## Литература

1. Siegel J.L., Greenspan M., Del Guercio L.R.M. Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock // *Ann. Surg.* — 1967. — Vol. 165. — P. 504-517.
2. Abraham E., Shoemaker W.C., Bland R.D., Cobo J.C. Sequential cardiorespiratory patterns in septic shock // *Crit. Care Med.* — 1983. — Vol. 11. — P. 799-803.
3. Thijs L.G., Groeneveld A.B.J. The Circulatory defect of septic shock. In: Vincent J.L., Thijs L.G., eds. — Berlin: Springer-Verlag, *Septic shock: European view: update in intensive care and emergency medicine.* — 1987. — P. 161-178.
4. Kaufman B.S., Rackow E.C., Falk J.L. The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock // *Chest.* — 1984. — Vol. 85. — P. 336-340.
5. Haupt M.T., Gilbert E.M., Carlson R.W. Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1985. — Vol. 131. — P. 912-916.
6. Gilbert E.M., Haupt M.T., Mandanas R.Y. et al. The effect of fluid loading, blood transfusion and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1986. — Vol. 134. — P. 873-878.
7. Astiz M.E., Rackow E.C., Falk J.L. et al. Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock // *Crit. Care Med.* — 1987. — Vol. 15. — P. 26-28.
8. Wolf Y.G., Cotev S., Perel A., Manny J. Dependence of oxygen consumption on cardiac output in sepsis // *Crit. Care Med.* — 1987. — Vol. 15. — P. 198-203.
9. Nelson D.P., Samsel R.W., Wood L.D.H., Shumaker P.T. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia // *J. Appl. Physiol.* — 1988. — Vol. 64. — P. 2410-2419.
10. Moyer J.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.
11. Smulian H., Cuddy R.P., Eieh R.H. Hemodynamic effects of pressor agents in septic and myocardial infarction shock // *JAMA.* — 1964. — Vol. 190. — P. 188-194.
12. Cohn J.N., Luria M.H. Studies in clinical shock and hypotension: II. Hemodynamic effect of norepinephrine and angiotensin // *Clin. Invest.* — 1965. — Vol. 44. — P. 1494-1501.
13. Marakawa K., Kobayashi A. Effects of vasopressors on renal tissue gas tensions during hemorrhagic shock in dogs // *Crit. Care Med.* — 1988. — Vol. 16. — P. 789-792.
14. Wilson R.F., Sibbald W.J., Jaimagi J.L. Hemodynamic effects of dopamine in critically ill patients // *J. Surg. Res.* — 1976. — Vol. 20. — P. 163-171.
15. Jardin F., Guardjian F., Desfonds E., Margairaz A. Effect of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure // *Crit. Care Med.* — 1979. — Vol. 7. — P. 273-277.
16. Regnier B., Safran J., Carlet J., Teisseire B. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock // *Intens. Care Med.* — 1979. — Vol. 5. — P. 115-120.
17. Martin C., Saux P., Albanese J. et al. A new look at norepinephrine to treat human hyperdynamic septic shock // *Anesthesiology.* — 1987. — Vol. 67. — P. 648.
18. 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.
19. Meadows D., Edwards J.D., Wilkins R.G., Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy // *Crit. Care Med.* — 1988. — Vol. 16. — P. 663-666.
20. Edwards J.D., Brown G.C., Nightingale P. et al. Use of survivors' cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic patients // *Crit. Care Med.* — 1989. — Vol. 17. — P. 1098-1103.
21. 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.
22. Shoemaker W.C., Czer L.S.C. Evaluation of the biologic importance of various hemodynamic and oxygen transport variables: which variables should be monitored in postoperative shock? // *Crit. Care Med.* — 1979. — Vol. 7. — P. 424-431.
23. Bland R.D., Shoemaker W.C., Abraham E., Cobo J.C. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and non surviving postoperative patients // *Crit. Care Med.* — 1981. — Vol. 13. — P. 85-90.
24. Shoemaker W.C., Appel P.L., Bland R. Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients // *Am. J. Surg.* — 1985. — Vol. 146. — P. 43-50.
25. Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram B.B., Waxman K., Leet S. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients // *Chest.* — 1988. — Vol. 94. — P. 1176-1186.
26. Brown R.S., Carrey J.S., Mohr P.A. Comparative evaluation of sympathomimetic amines in clinical shock // *Circulation.* — 1966. — Vol. 34. — P. 260-267.
27. Abraham E., Bland R.D., Cobo J.C., Shoemaker W.C. Sequential cardiorespiratory patterns associated with outcome in septic shock // *Chest.* — 1984. — Vol. 85. — P. 75-79.
28. Groeneveld A.B.J., Navita J.J.P., Thijs L.G. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome // *Intensive Care Med.* — 1989. — Vol. 14. — P. 141-147.
29. Hess M.L., Hastillo A., Greenfield L.J. Spectrum of cardiovascular function during Gram-negative sepsis // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1981. — Vol. 23. — P. 279-298.
30. Baumgartner J.D., Vaney C., Perret C. An extreme form of the hyperdynamic syndrome in septic shock // *Intensive Care Med.* — 1984. — Vol. 10. — P. 245-249.

31. Parker M.M., Shelhamer J.H., Bacharach S.L. et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock // *Ann. Intern. Med.* — 1984. — Vol. 100. — P. 483-490.
32. Nelson L.D., Snyder J.V. Technical problems in data acquisition. In: J.V.Snyder, M.R.Pinsky eds. *Oxygen transport in the critically ill.* — Chicago: Year Book Medical Publishing Inc, 1987. — P. 205-234.
33. Desjars P., Pinaud M., Bugnon D., Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock // *Crit. Care Med.* — 1989. — Vol. 17. — P. 426-429.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Jard S. Mechanisms of action of vasopressin and vasopressin antagonists // *Kidney Int.* — 1988. — Vol. 34. — P. 38-42.
38. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319. — P. 1065-1072.
39. 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. 11194-11202.
40. Duff J.H., Groves A.C., MacLean A.P.H., Lapointe R., MacLean L.D. Defective oxygen consumption in septic shock // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1969. — Vol. 128. — P. 1051-1060.
41. Vincent J.H., Weil M.H., Puri V., Carlson R.W. Circulatory shock associated with purulent peritonitis // *Am. J. Surg.* — 1981. — Vol. 142. — P. 262-270.
42. Tucschnid J., Fried J., Swinney R., Sharna O.P. Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock // *Crit. Care Med.* — 1989. — Vol. 17. — P. 719-723.
43. Cain S.M., Chapler C.K. Effects of norepinephrine and  $\beta$ -blockade on  $O_2$  uptake and blood flow in dog hind limb // *J. Appl. Physiol.* — 1981. — Vol. 5. — P. 1245-1250.
44. Vincent J.L. The relationship between oxygen demand, oxygen uptake and oxygen supply // *Intensive Care Med.* — 1990. — Vol. 16 (suppl. 2). — P. 145-148.
45. Takala J., Ruokonen E. Blood flow and adrenergic drugs in septic shock. In: J.L.Vincent, ed. *Update in intensive care and emergency medicine.* — Berlin: Springer-Verlag, 1991. — P. 144-152.
46. Cain S.M., Curtis S.E. Experimental models of pathologic oxygen supply dependency // *Crit. Care Med.* — 1991. — Vol. 19. — P. 603-612.

**К. Мартін, Л. Папазіан, Ж. Перрін, П. Сакс, Ф. Гуїн. Вибір норадреналіну або допаміну для лікування гіпердинамічного септичного шоку. Марсель, Франція.**

**Ключові слова:** септичний шок, вазопресорні засоби, допамін, норадреналін.

З метою порівняти здатність допаміну та норадреналіну викликати зворотний розвиток гемодинамічних та метаболічних порушень при гіпердинамічному септичному шоку у людини проведено проспективне, подвійне сліпе, рандомізоване дослідження. Вивчали дорослих пацієнтів з гіпердинамічним септичним шоком після поповнення об'єму рідини у ВІТ. Пацієнтам призначали допамін (2,5-25 мкг/кг/хв.) або норадреналін (0,5-5,0 мкг/кг/хв.). Якщо не відбувалося поліпшення гемодинамічних і метаболічних порушень при застосуванні максимальної дози одного препарату, додавали другий препарат. Мета терапії полягала в досягненні та збереженні, принаймні, протягом 6 год. наступних показників: індекс системного судинного опору  $>1100$  дин. $\cdot$ с/см $^5$  $\cdot$ м $^2$  і/або середній системний артеріальний тиск  $\geq 80$  мм рт.ст., серцевий індекс  $\geq 4,0$  л/хв./м $^2$ , доставка кисню  $>550$  мл/хв./м $^2$  і споживання кисню  $>150$  мл/мм/м $^2$ . При застосуванні допаміну в дозі 10-25 мкг/кг/хв. були успішно вилікувані 5 з 16 пацієнтів (31%) у порівнянні з 15 з 16 пацієнтів (93%) при застосуванні норадреналіну в дозі  $1,5 \pm 1,2$  мкг/кг/хв. ( $p < 0,001$ ). Десять з 11 пацієнтів, які не відповідали на терапію допаміном, і в яких зберігалася гіпотензія та олігурія, були успішно вилікувані при додатковому застосуванні норадреналіну. В дозах, що тестувались, норадреналін був більш ефективним та надійним, ніж допамін, при стимулюванні зворотного розвитку порушень при гіпердинамічному септичному шоку. У переважної більшості пацієнтів, що приймали участь в дослідженні, норадреналін збільшував середній перфузійний тиск без виражених побічних ефектів на периферичний або нирковий кровотік (оскільки відновлювався обсяг діурезу). Одночасно збільшувалося споживання кисню.

**C.Martin, L.Papazian, G.Perrin, P.Sachs, F.Gouin. Choice of norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. Marseille, France.**

**Key words:** septic shock, vasopressors, dopamine, norepinephrine.

*Objective:* to compare the ability of dopamine and norepinephrine to cause regression of hemodynamic and metabolic disorders at hyperdynamic septic shock in humans.

*Design:* prospective, double blind, randomized study.



## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Base: intensive care unit at university hospital.*

*Patients: adult patients with hyperdynamic septic shock after filling the volume of liquid.*

*Impact: patients prescribed dopamine (2,5-25 µg/kg/min.) or norepinephrine (0,5-5,0 µg/kg/min.). If you are not going to improve hemodynamic and metabolic abnormalities in the application of the maximum dose of one drug, adding another drug.*

*Definition of indicators and results: the goal of therapy was to achieve and maintain, at least within 6 h following indicators: the index of systemic vascular resistance  $>1100$  dyne. $\cdot$ s/sm $^5$ ·m $^2$  and/or mean systemic arterial pressure  $\geq 80$  mm Hg, cardiac index  $\geq 4,0$  l/min./m $^2$ , oxygen delivery  $>550$  ml/min./m $^2$ , and oxygen consumption  $>150$  ml/mm/m $^2$ . In the application of dopamine at a dose of 10-25 µg/kg/min. were successfully treated 5 among 16 patients (31%) compared with 15 among 16 patients (93%) in the application of norepinephrine at a dose of 1,5±1,2 µg/kg/min. ( $p < 0,001$ ). Ten of 11 patients who did not respond to dopamine therapy, and who have continued hypotension and oliguria, were successfully treated with additional application of norepinephrine.*

*Conclusions: the present study found that in the tested doses norepinephrine was more effective and reliable than that dopamine, in promoting the development of disorders in the reverse hyperdynamic septic shock. The vast majority of patients who participated in the study, norepinephrine increased mean perfusion pressure without significant side effects on the peripheral or renal blood flow (since diuresis restored). Simultaneously, consumption of oxygen increased.*

Надійшла до редакції 14.02.2010 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2010  
УДК 615: 616 — 001.36 — 08: 616.61

## Эффект воздействия норадреналина на почки при лечении пациентов с септическим шоком

К.Мартин, Б.Еон, П.Сакс, Ф.Акнин, Ф.Гуин

Отделение интенсивной терапии клиники Норд медицинского университета  
Марсель, Франция

Проведено лечение 24 пациентов с септическим шоком (сердечный индекс  $\geq 4$  л/мин./м $^2$ , индекс сопротивления кровотоку в системных сосудах  $\leq 350$  дин. $\cdot$ с\*см $^{-5}$ ·м $^2$ , систолическое АД  $\leq 90$  мм рт.ст., олигурия  $< 30$  мл/ч) с применением норадреналина в виде инфузионной монотерапии или в комбинации с допамином и/или добутамином. У всех пациентов применение норадреналина либо повышало АД, либо не вызывало изменений, либо повышало сердечный индекс и нормализовало индекс сопротивления кровотоку в системных сосудах. У 20 пациентов нормализация системной гемодинамики сопровождалась восстановлением объема выделяемой мочи, уменьшением уровня креатинина в сыворотке и увеличением клиренса креатинина. Ни один из 20 пациентов не получал низкодозный допамин или фуросемид. У 4 пациентов сохранялась олигурия, из них двое умерли и у двоих развилась острая почечная недостаточность. Полученные данные предполагают, что инфузии норадреналина не ухудшают почечную ишемию в отношении гемодинамических нарушений у пациентов с септическим шоком и могут оказывать положительный эффект на функцию почек.

**Ключевые слова:** септический шок, вазопрессорные средства, допамин, норадреналин.

### Введение

У некоторых пациентов при септическом шоке наблюдается гипердинамический синдром, характеризующийся высоким сердечным

индексом (СИ) и низким индексом сопротивления кровотоку в системных сосудах (ИССС) [1-3]. У таких пациентов назначают сильнодействующее вазопрессорное средство для лечения