Федеральное государственное бюджетное образовательноеучреждение высшего профессионального образования«Красноярский государственный медицинский университетимени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Зав .кафедрой:ДМН, профессор Грицан А. И.

**Применение инотропных препаратов**

**и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине**

Выполнил: ординатор кафедры АиР с ИПО Яковлев.Р.В

Руководитель: Доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО,

КМН Бичурин Рамазан Амирович

# Применение инотропных препаратов

**и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине**

**Резюме**

Пациентам в критическом состоянии, а также при проведении крупных хирургических операций часто требуется введение инотропных препаратов и вазопрессоров. На сегодняшний день применяются препараты с подобным эффектом, принадлежащие к нескольким группам, среди которых катехола- мины, ингибиторы фосфодиэстеразы-3, вазопрессин и его аналоги, а также сенсибилизаторы кальция. В представленном обзоре рассматриваются современные данные и, особенно, последние рандо- мизированные контролируемые исследования (РКИ), посвященные использованию инотропных

препаратов у пациентов в периоперационном периоде и в крайне тяжелом состоянии.

Несмотря на широкое применение инотропных препаратов в анестезиологии и интенсивной те- рапии, данные об их безопасности и эффективности немногочисленны. Обсервационные исследо- вания свидетельствуют о том, что введение инотропных препаратов может повысить летальность у пациентов во время кардиохирургических операций, при острой сердечной недостаточности или кар- диогенном шоке. Однако, рандомизированные контролируемые исследования их применения в усло- виях оказания неотложной помощи не подтвердили эти выводы.

Применение адреналина связывали с увеличением летальности, особенно при кардиогенном шоке, однако рандомизированные исследования не выявили данных о повышении летальности на фоне его введения. Нарушение функции левого желудочка традиционно считалось противопоказа- нием к применению норадреналина, но недавние исследования показали, что у пациентов с кардио- генным шоком он оказывает гемодинамические эффекты, сходные с адреналином. Допамин не имеет дополнительных преимуществ перед норадреналином, повышает риск тахиаритмии и может увели- чить летальность при кардиогенном шоке. Ингибиторы фосфодиэстеразы-3 (ФДЭ-3) эквивалентны катехоламинам с точки зрения основных исходов. Левосимендан является наиболее изученным за последние 30 лет инотропом, но, несмотря на оптимистические результаты ранних исследований, многоцентровые РКИ высокого качества не продемонстрировали его преимуществ в сравнении с другими препаратами. Нет ни одного высококачественного РКИ, четко демонстрирующего превос- ходство одного препарата над другим. В целом, современные данные свидетельствуют о том, что исход не зависит от вида применяемого инотропного препарата, если достигнуты целевые гемодинамиче- ские показатели.

Наконец, в последние годы все более популярной становится механическая поддержка кровооб- ращения (МПК). Благодаря совершенствованию технологий происходит постоянное повышение без- опасности и биосовместимости применяемых с этой целью устройств. Теоретически устройства МПК имеют преимущества перед инотропными препаратами, но их использование ограничено вследствие стоимости, доступности и инвазивности.

## Введение

Известно, что снижение сердечного выброса (СВ) связано с повышенным риском нарушения функции органов и увеличением продолжитель- ности госпитализации и летальности как при критических состояниях, так и в послеопера- ционном периоде . В более широком смысле, невозможность удовлетворения потребности в кислороде считается основной причиной, ле- жащей в основе развития полиорганной недо- статочности и летальности.

Сердечный выброс является ключевым фактором, определяющим доставку кислорода. Если работа сердца не способна обеспечить до- статочный уровень СВ для поддержания мета- болических потребностей тканей, для улучше- ния сократительной функции сердца и, следо- вательно, восстановления и поддержания адек- ватной доставки кислорода применяется вве- дение инотропных препаратов .

Препараты данной группы хорошо извест- ны каждому врачу, оказывающему помощь па- циентам с нарушениями работы сердечно-со- судистой системы. К последним относят паци- ентов с острой и хронической сердечной недо- статочностью, лиц, перенесших кардиохирур- гические операции, а также больных с септи- ческим шоком, тяжелыми травмами или пере- несших некардиологические операции высокого риска. В целом, любой тяжелобольной пациент может нуждаться в той или иной степени инот- ропной поддержки.

Инотропные препараты десятилетиями на- значаются пациентам с сердечной недостаточ- ностью, и, как и многие другие вмешательства (например, переливание препаратов крови, внутриаортальная баллонная контрпульсация), вошли в рутинную клиническую практику за- долго до развития концепции «доказательной медицины», а поэтому их безопасность и эф-

**Таблица 1. Резюме данных о влиянии часто применяемых инотропов и вазопрессоров на гемодинами- ческие параметры. По Jenzer и соавт., с изменениями.**

**Препарат Фармакологические свойства Основные теоретические**

 **гемодинамические эффекты СВ/СИ ССС ДЗЛК СрАД ЧСС**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ДопаминДобутамин | β₁-агонист ≈ɑ-агонист > β₂-агонистβ₁-агонист > β2-агонист >> ɑ-агонист | ††† | †—↓ | †—↓ | ††—↓ | ††† |
| Норэпинефрин | ɑ-агонист > β₁-агонист > > β₂-агонист | †↓ | †† | † | †† | †— |
| Эпинефрин | β₁-агонист ɑ-агонист β₂-агонист | †† | † | † | †† | †† |
| Милринон/ | Ингибитор ФДЭ-3 | †† | ↓↓ | ↓↓ | ↓— | †— |
| ЛевосименданДигоксин | Повышение чувствительности кальциевыхИнгибитор Na+-K+ АТФазы | ††—† | ↓↓— | ↓↓—↓ | ↓——† | †—↓ |
| Вазопрессин | Агонист рецепторов вазопрессина V1 и V2 | ↓ | †† | † | †† | —↓ |
| Терлипрессин | Селективный длительный агонист | ↓ | †† | † | †† | —↓ |
| рецепторов вазопрессина V1Ангиотензин II Агонист ангиотензиновых рецепторов ↓ †† † †† —↓ |

(>4 мкг/кг/мин)

Эноксимон

каналов + Ингибитор ФДЭ-3

**Примечание.** СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; CCC — системное сосудистое сопротивление; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; СрАД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФДЭ — фосфодиэстераза.

фективность, согласно современным критериям, никогда официально не проверялись.

Цель обзора — обобщить современные дан- ные об использовании инотропных препаратов и вазопрессоров у тяжелобольных пациентов.

## Гемодинамические и побочные эффекты инотропных средств

Любой инотропный препарат в той или иной степени способен повышать сократимость сердца и СВ. Влияние инотропов на сосудистый тонус варьируется, причем некоторые средства из этой группы одновременно обладают вазо- констрикторными свойствами (так называемые

«иноконстрикторы» или «инопрессоры»), а не- которые — вазодилатирующими («инодилата- торы»). В результате чистое влияние препарата на среднее артериальное давление (СрАД) весьма изменчиво и трудно предсказуемо еще и потому, что оно зависит от «объемного статуса» пациента. Чистые вазоконстрикторы обычно повышают среднее артериальное давление, в то время как их влияние на СВ непостоянно, зависит от ис- ходной функции миокарда и косвенного дей- ствия на частоту сердечных сокращений. Хотя обычно они снижают СВ, повышая при этом СрАД [9, 10]. Список наиболее часто используе- мых подобных препаратов и их гемодинамиче- ские эффекты представили в табл. 1 [8, 11–16]. Несмотря на доказанные положительные гемодинамические эффекты, инотропы обладают и некоторыми нежелательными свойствами. Наи- более часто описываются тахикардия, желудоч- ковые и наджелудочковые аритмии, и (за исклю- чением левосимендана [17, 18]) увеличение по-

требления кислорода миокардом [7, 19, 20]. Кроме того, инодилататоры могут вызывать тяжелую гипотензию [18, 19], а иноконстрикторы — ише- мию конечностей и брыжейки [21].

Наиболее часто используемые инотропные средства, катехоламины также оказывают ши- рокий спектр эффектов на дыхательную, же- лудочно-кишечную, эндокринную, иммунную и свертывающую системы, что может привести к негативным последствиям при чрезмерной адренергической стимуляции [22–25]. Увеличе- ние апоптоза кардиомиоцитов может играть особую роль у пациентов с ограниченным сер- дечно-сосудистым резервом [26–28], а побочные эффекты со стороны сердца были описаны поч- ти у половины пациентов, получающих терапию катехоламинами [20].

## Современные данные в контексте

**клинических ситуаций**

В период с конца 1980-х до начала 1990-х годов несколько крупных рандомизированных исследований продемонстрировали увеличение летальности у пациентов с хронической ста- бильной сердечной недостаточностью, которым ежедневно вводили инотропные препараты (не- зависимо от применяемого препарата [29–31] за исключением «нейтрального влияния» на ле- тальность перорального приема дигоксина [32]). С тех пор считается, что у пациентов в стабиль- ном клиническом состоянии побочные эффекты инотропов перевешивают их положительное гемодинамическое действие.

В последнее время некоторые авторы вы- сказывают опасения относительно безопасности инотропов и в «острых» клинических ситуациях. По данным нескольких обсервационных исследований и клинических регистров, была выявлена связь между применением инотропов и летальности у пациентов с острой сердечной недостаточностью [33–39]. Кроме того, в неко- торых мета-анализах была отмечена тенденция к увеличению летальности при применении

катехоламинов у пациентов с сердечной недо- статочностью [40, 41]. Некоторые обсервацион- ные исследования выявили снижение выжи- ваемости на фоне применения инотропов при кардиохирургических операциях [42–44] и сеп- тическом шоке [45]. Следует отметить, что другие обсервационные исследования не обнаружили подобной связи [46].

Несмотря на результаты обсервационных исследований, в настоящее время не существует рандомизированных клинических исследова- ний, доказывающих, что введение инотропных средств увеличивает летальность в отсутствие хронической стабильной сердечной недоста- точности [47]. Напротив, инотропы на самом деле могут повысить выживаемость в опреде- ленных клинических ситуациях [47].

## Кардиохирургия

Кардиохирургические пациенты часто по- лучают различные препараты. По данным не- скольких серийных исследований, более чем 50% таких пациентов требовалась инотропная поддержка [48], хотя какой-либо закономер- ности в применении этой группы препаратов не наблюдалось [46, 49, 50]. Наиболее частыми показаниями к их назначению были затруд- нения при переводе с ИВЛ на фоне использо- вания аппарата искусственного кровообра- щения, а также синдром снижения сердечного выброса (СССВ) после операции [4, 51, 52]. Функция сердца часто снижается в первые часы после кардиохирургического вмешатель- ства [53, 54], в связи с чем кардиоанестезио- логам или реаниматологам нередко приходится вводить инотропные препараты в течение не- скольких часов для восстановления адекват- ного функционирования сердечно-сосудистой системы. Кроме того, после несвоевременной отмены инотропов зачастую наблюдается бы- строе клиническое ухудшение. Опубликованы результаты нескольких исследований, сравни- вающих инотропные средства друг с другом и с неинотропными препаратами. К сожалению, эти исследования на малой выборке были не- достаточно мощными для адекватной оценки клинически значимых конечных точек [11, 47] за исключением изучения левосимендана, единственного препарата, исследованного в нескольких многоцентровых РКИ [55–58]. Убе- дительные доказательства, позволяющие сформулировать рекомендации высокого уров- ня доказанности, отсутствуют, хотя эксперты уже почти тридцать лет говорят о необходи- мости проведения высококачественных ис- следований [11, 51, 59–62], а мета-анализы по- казали противоречивые результаты в зависи- мости от исследуемого препарата [47, 63–65].

## Септический шок

При септическом шоке вазоактивные пре- параты обычно назначаются для повышения СрАД, а не с целью увеличения СВ [66]. Дей- ствительно, в нескольких крупных РКИ сравни- валась эффективность различных вазокон- стрикторов в условиях септического шока, и явного превосходства какого-либо одного пре- парата над другими показано не было [67–72]. Хотя, согласно классическому мнению, нару- шение сердечно-сосудистой функции при сеп- сисе представляет собой перераспределитель- ный шок с падением периферического сосу- дистого сопротивления и нормальным или по- вышенным СВ [73], роли септической дисфунк- ции миокарда придается все большее значе- ние [74, 75]. Имеется несколько сравнительных исследований вазоактивных средств [76–78]. Нам известно только об одном небольшом РКИ, в котором сравнивали результаты при- менения иноконстриктора и отказа от вазо- активной терапии [79], и лишь о нескольких исследованиях по сравнению эффектов ино- дилататоров друг с другом или с плацебо [78]. При этом ни одно из них не было направлено на изучение различий в выживаемости. Лево- симендан — единственный инотропный пре- парат, который был исследован в многоцент- ровом РКИ, где первичной конечной точкой была степень нарушения функции органов, а вторичной — краткосрочная выживаемость (подробности исследования Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis [LeoPARDS] представлены ниже) [80, 81]. При этом, многоцентровые РКИ, в которых сравнивались более высокие и более низкие целевые значения СрАД (и, следовательно, бо- лее высокие и более низкие дозы экзогенных вазопрессоров и длительность их применения) у пациентов с септическим шоком, не выявили различий в летальности. Тенденция к более низкой летальности, но с более высокой ча- стотой острого повреждения почек, как пра- вило, наблюдалась в группах с низким СрАД [82, 83]. На сегодняшний день эксперты рекомен- дуют (хотя и с низким уровнем доказательно- сти) использовать норэпинефрин в качестве вазопрессора первой линии при септическом шоке, а добутамин или эпинефрин рекомен- дуются в случае сопутствующей дисфункции миокарда с низким СВ или при наличии при- знаков гипоперфузии, несмотря на оптимиза- цию внутрисосудистого объема и СрАД [66].

## Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность в не- кардиохирургических условиях вызывает наи- большие разногласия в отношении применения

инотропов в настоящее время. Большинство обсервационных исследований, выявивших связь между применением инотропных средств и увеличением летальности, были проведены у пациентов с острой сердечной недостаточ- ностью [33–39]. Тем не менее, почти 20% паци- ентов, госпитализированных по поводу сердеч- ной недостаточности, по-прежнему получают лечение инотропами [84]. Удивительно, но даже по поводу такой спорной ситуации было про- ведено лишь несколько крупных многоцент- ровых РКИ. Как и в кардиохирургии, наиболь- шее их количество посвящено левосименда- ну [85–89] за исключением исследования Out- comes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OP- TIME-CHF), в котором изучался милринон [90]. Интересно, что ни одно из этих исследований не показало, что использование инотропных препаратов сопровождается увеличением ле- тальности, и не продемонстрировало преиму- ществ неадренергических средств перед добу- тамином. Следует отметить, что в исследование OPTIME-CHF, в котором сравнивался милринон с плацебо, было отмечено увеличение числа ги- потензивных эпизодов и аритмий в группе, по- лучавшей милринон, а также наблюдалась не- значительная тенденция к увеличению 60-днев- ной летальности, были включены пациенты, которым, по мнению экспертов, не требовалось инотропное лечение. Хотя применение инотропов при острой сердечной недостаточности неболь- шой степени тяжести остается спорным, обсер- вационное исследование показало, что у паци- ентов с кардиогенным шоком (наиболее тяжелой формой острой сердечной недостаточности) до- бавление к лечению инодилататора может дей- ствительно улучшить выживаемость [91].

## Несердечная хирургия

Существует лишь несколько исследований, посвященных изолированному использованию инотропов в несердечной хирургии [47], по- скольку в большом количестве РКИ изучался скорее эффект целенаправленной гемодина- мической терапии (ЦГТ) [92–94]. Последняя включает в себя ряд положений протокола, на- правленного на достижение конкретных гемо- динамических показателей или показателей перфузии тканей посредством применения раз- личных комбинаций инфузионной терапии, инотропов/вазопрессоров и препаратов крови в течение первых часов после хирургического вмешательства.

В этом контексте существует общее мнение о том, что ЦГТ может улучшить выживаемость или, по крайней мере, уменьшить частоту ослож- нений у пациентов, которым проводят хирур-

гические вмешательства с высоким рис- ком [94–98]. Интересно, что ЦГТ, по-видимому, уменьшает и кардиальные осложнения, частота которых, по крайней мере теоретически, может увеличиваться при введении катехоламинов [99]. Важно отметить, что до сих пор не появилось доказательств вреда от применения инотропов или вазопрессоров в контексте периоперацион- ной ЦГТ. Тем не менее, вопрос о том, дают ли инотропные препараты в сочетании с инфузион- ной терапией дополнительную пользу, по мнению некоторых авторов, остается открытым [100].

## Отдельные препараты

В этом разделе мы рассмотрим данные о конкретных инотропах/вазопрессорах, исполь- зуемых в интенсивной терапии, с упором на самые последние или наиболее крупные РКИ и мета-анализы. Подробный обзор фармако- логических особенностей инотропных средств и вазопрессоров выходит за рамки данной статьи, сведения по этому вопросу читатель может почерпнуть из других специализиро- ванных обзоров [7, 8, 12–16]. Рекомендуем также обратиться к обзорам, посвященным приме- нению вазопрессоров при сердечно-легочной реанимации [101].

Основные выводы проведенных исследо- ваний обобщили в табл. 2.

## Катехоламины

Катехоламины, по мнению профессиональ- ных экспертов и в соответствии с клиническими рекомендациями в различных клинических си- туациях, относятся к вазоактивным средствам первой линии, назначаемым больным в крайне тяжелом состоянии или при наличии нестабиль- ной гемодинамики [51, 66, 102–106]. Среди кате- холаминов наиболее часто используются норэ- пинефрин, допамин, добутамин и эпинефрин [14]. Норэпинефрин является вазопрессором первой линии, который рекомендуется основ- ными руководствами для восстановления СрАД во всех клинических ситуациях [66, 102, 103]. Интересное обсервационное исследование, про- веденное в США, оценивало исход пациентов в период дефицита норэпинефрина и показало, что отсутствие норэпинефрина сопровождалось повышенной летальностью, несмотря на ис- пользование альтернативных препаратов [107]. Норэпинефрин изучался в нескольких много- центровых РКИ в сравнении с допамином, эпи- нефрином и вазопрессином [67–69, 71, 108, 109]. В совокупности эти исследования не показали различий во влиянии норэпинефрина и других средств на выживаемость. В исследовании Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients II (SOAP-II) 1679 пациентов, которым было показано при-

**Таблица 2. Резюме современных данных многоцентровых рандомизированных контролируемых иссле- дований о влиянии широко используемых инотропов/вазопрессоров на исходы у пациентов в критиче- ском состоянии. Модифицировано из Belletti и соавт.**

**Препарат**

**Клиническая ситуация**

**Влияние на выживаемость**

**Дополнительные данные**

Норэпинефрин Шок любой

этиологии

Сепсис/шок

с вазодилатацией

Кардиогенный шок

Отсутствие улучшения.

Отсутствие улучшения в сравнении с вазопрессином/терлипрессином/ эпинефрином.

Возможное повышение выживаемо- сти по сравнению с допамином.

Нет улучшения и тенденции к уве- личению выживаемости по сравне- нию с эпинефрином (исследование не обладало достаточной мощностью

для выявления различий в смертности).

Более низкая частота аритмий по сравнению с допамином.

Более низкий уровень лактата по сравнению с эпинефрином.

Более низкий уровень лактата по сравнению с эпинефрином.

Более низкий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более низкой частоте сердечных сокращений) по сравнению

с эпинефрином.

Эпинефрин

Допамин

Вазопрессин

Ангиотензин II

Левосимендан

Милринон

Терлипрессин

Шок любой этиологии Сепсис

Кардиогенный шок

Шок любой этиологии

Сепсис

Шок

с вазодилатацией

Острая декомпен- сация сердечной недостаточности Кардиохирургия

Сепсис

Острая декомпен- сация сердечной недостаточности

Кардиохирургия

Сепсис

Отсутствие улучшения. Отсутствие улучшения.

Отсутствие улучшения.

Тенденция к увеличению смертности (исследование не обладало достаточ- ной мощностью для выявления раз- личий в смертности).

Отсутствие улучшения в целом. Возможное снижение выживаемости по сравнению с норэпинефрином при кардиогенном шоке.

Отсутствие улучшения.

Нет общего улучшения (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности). Возможное улучшение выживаемости у пациентов, получающих почечно-за- местительную терапию.

Отсутствие улучшения.

Отсутствие улучшения.

Отсутствие улучшения.

Отсутствие улучшения.

Возможное увеличение смертности у пациентов с сердечной недостаточ- ностью ишемического генеза.

Отсутствие улучшения (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности).

Отсутствие улучшения.

Более высокий уровень лактата по сравне- нию с норэпинефрином (± добутамин).

Более высокий уровень лактата по сравне- нию с норэпинефрином (± добутамин).

Возможная тенденция к повышению частоты рефрактерного шока.

Более высокий уровень лактата по сравнению с норэпинефрином.

Более высокий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более высокой частоте сердечных сокращений) по сравнению

с норэпинефрином.

Более высокая частота аритмий по сравнению с норэпинефрином.

Возможное снижение потребности

в почечной заместительной терапии.

Возможное снижение потребности в норэпинефрине.

Улучшение СрАД.

Возможное увеличение числа тромботических осложнений.

Снижение уровня МНП

и улучшение симптоматики.

Снижение потребности в катехоламинах и частоты периоперационного СССВ.

Возможное улучшение выживаемости

у пациентов с очень низкой ФВЛЖ (y25%) при проведении АКШ.

Улучшение показателей сердечно-сосуди- стого раздела шкалы SOFA.

Повышение риска аритмий и гипотензии. Повышение риска аритмий и гипотензии.

Более низкий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более низкой частоте сердечных сокращений), более низкое ДЗЛК, более низкое СрАД и более низкая частота возник- новения ФП по сравнению с добутамином. Увеличение количества серьезных нежелательных явлений.

**Примечание.** МНП — мозговой натрийуретический пептид; СССВ — синдром снижения сердечного выброса; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СИ — сердечный индекс; ФП — фиб- рилляция предсердий; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; СрАД — среднее артериальное давле- ние; SOFA — шкала последовательной оценки органной недостаточности.

менение вазопрессоров, были рандомизиро- ваны для назначения норэпинефрина или до- памина [67]. Авторы не обнаружили различий в 28-дневной или 1-летней выживаемости в общей популяции исследования. Однако при- менение норэпинефрина было связано с более низкой частотой аритмий и более высокой вы- живаемостью в подгруппе пациентов с кар- диогенным шоком. Улучшение выживаемости, связанное с применением норэпинефрина по сравнению с допамином, было подтверждено в мета-анализах РКИ с участием, в основном, пациентов с септическим шоком [110, 111].

Эпинефрин широко используется у тяже- лобольных пациентов в качестве препарата вто- рой линии или альтернативного вазопрессора, особенно в условиях ограниченного финанси- рования стационаров [66]. Традиционно эпи- нефрин считается скорее инотропом, чем ва- зоконстриктором, в то время как для норэпи- нефрина верно обратное. Соответственно, эпи- нефрин обычно считается предпочтительным в условиях дисфункции миокарда, а норэпи- нефрин в такой ситуации противопоказан из- за опасений потенциального снижения сердеч- ного выброса вследствие увеличения постна- грузки. Однако последние данные обсервацион- ных исследований показали, что применение эпинефрина может быть связано с увеличением летальности у пациентов с кардиогенным шо- ком [112, 113]. Тем не менее, недавний мета- анализ РКИ не выявил увеличения летальности на фоне применения эпинефрина [114]. Авторы этого обзора подчеркивают, что число РКИ с участием пациентов с кардиогенным шоком весьма ограничено.

В недавнем интересном исследовании

B. Levy и соавт. эпинефрин напрямую сравни- вали с норэпинефрином у 57 пациентов с кар- диогенным шоком вследствие острого инфаркта миокарда [109].

Исследование было прервано досрочно из- за опасений по поводу безопасности в связи с более высокой частотой рефрактерного шока и тенденцией к увеличению летальности в группе эпинефрина. Кроме того, гемодинамические данные, полученные в ходе исследования, по- казали, что хотя эпинефрин действительно уве- личивает сердечный индекс в большей степени, чем норэпинефрин, это происходит за счет уве- личения частоты сердечных сокращений, в то время как ударный объем остается неизменным. Данный факт может иметь значение в контексте ишемии миокарда, поскольку частота сердечных сокращений является основным фактором, определяющим потребление кислорода мио- кардом. Однако следует отметить, что в данном исследовании использовалась очень высокая

доза катехоламинов (0,6–0,7 мкг/кг/мин). Можно утверждать, что при такой дозе тонкие фарма- кологические различия между препаратами мо- гут стать несущественными. Испытание имеет некоторые ограничения, например, включение лактата в качестве компонента оценки исхода

«рефрактерного шока», несмотря на хорошо из- вестное влияние эпинефрина на продукцию лактата и более высокий исходный уровень лак- тата в группе эпинефрина. Полученные резуль- таты опровергают мнение о том, что норадре- налин вреден при кардиогенном шоке, связан- ном с острым инфарктом миокарда, и дают ос- нования для его использования в данной кли- нической ситуации, а также проведения даль- нейших исследований эффективности препарата у пациентов с дисфункцией миокарда [115].

## Вазопрессин и терлипрессин

Вазопрессин является чистым вазокон- стриктором и в последние годы все чаще ис- пользуется в качестве альтернативы норэпи- нефрину.

Первым крупным РКИ, сравнивающим эф- фекты вазопрессина и норэпинефрина при сеп- тическом шоке, стало исследование Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST), опубликованное в 2008 г. [68]. В этом исследовании 778 пациентов с септическим шоком, которым требовалось введение норэпинефрина в дозе 5 мкг/мин, были рандомизированы в отношении приме- нения вазопрессина или норэпинефрина в до- полнение к вазопрессорам, применявшихся в

«немаскированном» виде.

Исследование показало, что вазопрессин улучшает показатели СрАД и снижает потреб- ность в сопутствующем применении вазопрес- соров, но не влияет на летальность. Однако анализ в подгруппах и в ретроспективе показал, что вазопрессин, особенно в сочетании со сте- роидами, может снизить летальность и частоту острого повреждения почек у пациентов с менее тяжелым шоком [116, 117]. На основании этих данных было выполнено многофакторное ис- следование по схеме 2×2 по изучению эффекта вазопрессина и гидрокортизона при раннем септическом шоке (Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock [VANISH]) [118]. Данное дополнительное РКИ, в котором приняли участие 409 пациентов с ранней стадией септического шока [71], показало отсутствие различий в летальности, более низкую частоту потребности в почечно-заместительной терапии (ПЗТ) в группе вазопрессина (но за счет снижения частоты ПЗТ только у пациентов с неблагопри- ятным исходом), а также более высокую частоту ишемии периферических сосудов и миокарда в группе вазопрессина. В целом, эти данные сви-

детельствуют о том, что вазопрессин эффективно повышает артериальное давление и снижает потребность в норэпинефрине, но без суще- ственного влияния на основные исходы и с по- тенциальным увеличением числа неблагопри- ятных событий. Единственная возможная польза может быть связана с его влиянием на функцию почек, о чем также свидетельствует недавнее одноцентровое РКИ, проведенное в условиях вазоплегического шока после кардиотомии [119]. Аналогичным образом, терлипрессин (ана-

лог вазопрессина длительного действия), не- смотря на некоторые многообещающие ранние результаты [120–123], не показал улучшения ис- ходов в недавнем многоцентровом РКИ с уча- стием 617 пациентов [70]. Применение терли- прессина, напротив, сопровождалось повыше- нием частоты неблагоприятных событий.

## Ингибиторы фосфодиэстеразы-3

Ингибиторы фосфодиэстеразы-3 (ФДЭ-3) — инодилататоры, часто используемые в качестве инотропных средств у пациентов с СССВ, осо- бенно у тех, которые в течение длительного времени получают бета-блокаторы [103, 124–127]. Обычно ингибиторы ФДЭ-3 считают альтерна- тивой катехоламинам или применяют их в до- полнение к терапии у пациентов, нуждающихся в высокодозной инотропной поддержке.

В ранее упомянутом исследовании OP- TIME-CHF пациенты с острой декомпенсиро- ванной сердечной недостаточностью, но без шока, были рандомизированы на получение милринона или плацебо [90, 128]. Пациенты в группе милринона имели более высокую частоту гипотонии и аритмий, без различий в основных исходах. Интересный анализ post-hoc показал, что милринон может ухудшить исход у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза, в то время как у пациентов с другими причинами сердечной недостаточности он может оказывать положительное действие [28].

В другом многоцентровом РКИ сравнивали эффект милринона и добутамина у пациентов с СССВ после кардиохирургических операций [129]. Исследование было посвящено изучению гемодинамических, а не клинических конечных точек, и показало, что применение добутамина сопровождалось более высокими сердечным индексом (обусловленным большим увеличе- нием частоты сердечных сокращений), СрАД и частотой фибрилляции предсердий, в то время как милренона — с большим снижением дав- ления заклинивания легочных капилляров.

В недавнем одноцентровом исследовании 192 пациента с кардиогенным шоком (стадия B или выше по классификации Общества сер- дечно-сосудистой ангиографии и интервенций

[SCAI] [130]) были рандомизированы на введение милринона или добутамина в качестве основ- ного инотропного средства (исследование Dobu- tamine Compared to Milrinone [DOREMI]) [131]. Авторы не обнаружили различий в показателях летальности, неблагоприятных событий, гемо- динамических параметров и потребности в ва- зопрессорах. В совокупности эти исследования подтверждают гемодинамическую эффектив- ность милринона, но демонстрируют его ней- тральное влияние на клинические исходы по сравнению с катехоламинами.

Интересно, что недавнее эксперименталь- ное физиологическое исследование показало, что милринон не обладает прямым инотропным эффектом при тестировании в условиях, не за- висящих от пред- и постнагрузки. Соответствен- но, авторы предположили, что увеличение сер- дечного выброса, наблюдаемое при использо- вании ингибиторов ФДЭ-3, может быть связано с их способностью влиять на пред- и постна- грузку, а не с прямым инотропным эффек- том [132]. Данный факт также может объяснить более выраженное влияние препарата на ДЗЛК по сравнению с добутамином.

## Левосимендан

Левосимендан — это кальциевый сенси- билизатор и ингибитор ФДЭ-3, который в по- следние годы активно исследуется в качестве инотропного средства. Действительно, он яв- ляется наиболее изученным инотропом за по- следние 30 лет, с более чем 100 РКИ с участием почти 10000 пациентов [47].

Несколько РКИ и мета-анализов показали его положительное влияние на летальность при применении в самых разных клинических ситуациях [133].

В последние годы было проведено несколь- ко многоцентровых РКИ в условиях острой сер- дечной недостаточности, при кардиохирургиче- ских операциях и сепсисе [56–58, 80, 81, 87, 88, 134–136]. В совокупности все эти исследования не показали положительного влияния левоси- мендана на летальность или другие основные клинические исходы. Данные исследования про- демонстрировали, что применение левосимен- дана связано с уменьшением потребности в од- новременном применении других инотропах и более высокой частотой гипотензии (что соот- ветствует его инодилататорному эффекту) и арит- мий. Единственный потенциальный положи- тельный эффект был обнаружен в ограниченной группе пациентов с очень низкой фракцией вы- броса левого желудочка, подвергающихся АКШ, при профилактическом применении [137], а так- же у пациентов, получающих бета-блокаторы в течение длительного времени [138].

Интересно, что хотя традиционно левоси- мендан считается кальциевым сенсибилизато- ром, некоторые экспериментальные исследо- вания поставили эту точку зрения под сомнение. Предполагается, что инотропное действие ле- восимендана связано почти исключительно с его ингибиторным эффектом на ФДЭ-3 [139] и, возможно, с его влиянием на сосудистые K+-АТФ каналы [16].

## Ангиотензин II

Ангиотензин II является мощным чистым вазоконстриктором, который в последние годы все больше изучают и рекомендуют в качестве потенциального средства, позволяющего умень- шить применение катехоламинов у пациентов с вазодилатационным шоком.

В недавнем крупном многоцентровом РКИ участвовали 344 пациента с вазодилатационным шоком, требующим высоких доз норэпинеф- рина, при нормальном сердечном индексе. Па- циенты были рандомизированы для получения ангиотензина II или плацебо в дополнение к норэпинефрину, который назначали без «мас- кирования» [140]. Исследование показало, что ангиотензин II эффективно повышает СрАД и снижает потребность в норэпинефрине. Хотя исследование было недостаточно мощным для выявления различий в результатах, каких-либо данных в отношении явных преимуществ пре- парата или вреда приведено не было. Анализ подгрупп, касавшийся пациентов, нуждающихся в ЗПТ, показал, что ангиотензин II может быть особенно полезен для таких пациентов с точки зрения влияния на летальность и восстанов- ления функции почек [141]. Однако эти резуль- таты требуют дальнейшего изучения. Следует отметить, что применение ангиотензина II по- тенциально может сопровождаться увеличением частоты таких неблагоприятных событий, как снижение сердечного выброса, тромбозы, де- лирий и грибковые инфекции [9, 10, 142].

## Обсуждение

Несмотря на опасения по поводу безопас- ности инотропных препаратов, их по-прежнему широко применяют у пациентов в критических состояниях. Возможно, на позицию врачей влияет тот факт, что, несмотря на данные об- сервационных исследований, РКИ пока не по- казали увеличения летальности, связанной с применением инотропных препаратов. Ограничения обсервационных исследований хорошо известны. Несмотря на использование оптимальных статистических методов, непред- ставленные клинические данные могут сделать невозможным корректное сопоставление пар

«случай-контроль», даже если исходные харак-

теристики внешне схожи. Например, несколько недавно опубликованных мета-анализов пока- зали, что связь между либеральной стратегией переливания крови и летальностью в кардио- хирургии, о которой сообщалось в большом количестве обсервационных исследований, не нашла подтверждения в РКИ [143, 144]. Паци- енты, нуждающиеся в инотропной поддержке, обычно находятся в наиболее тяжелом состоя- нии, и увеличение дозы инотропов обычно сви- детельствует о повышении тяжести заболева- ния [145]. В таком контексте может быть очень легко найти связь между использованием инот- ропов и увеличением летальности, но опреде- лить точную причинно-следственную связь бы- вает очень сложно. Многоцентровые РКИ и мета-анализы РКИ в настоящее время рассмат- риваются учеными-клиницистами как самый высокий уровень доказательств эффективности того или иного лечения [146, 147]. К сожалению, многоцентровые РКИ в условиях реанимации часто дают нейтральные или противоречивые результаты, и лишь немногие из них четко ука- зывают на пользу или вред конкретного вме- шательства [148–153]. Эти неутешительные ре- зультаты могут быть обусловлены как истинным отсутствием эффекта, так и организационными проблемами, неоднородностью пациентов, ограниченной статистической мощностью или трудностями применения стандартизированных протоколов в постоянно меняющихся условиях интенсивной терапии [152, 154].

Важным ограничением исследований по применению инотропных препаратов является то, что при отсутствии прямого сравнения одного средства с другим из исследования исключают пациентов в самом тяжелом состоянии. Это связано с тем, что в ходе критических состояний часто наступает «поворотный момент», когда ощущение клиницистов, что лечение инотро- пами поддерживает жизнь пациентов, стано- вится настолько сильным, что отказ от такого лечения был бы неэтичным. В таком контексте разработка и проведение испытания, сравни- вающего вмешательство с его отсутствием, будет действительно сложной задачей с этической точки зрения [155]. Действительно, несмотря на все опасения по поводу безопасности лечения инотропами, не существует исследования, ко- торое бы рандомизировало пациентов, которым требуется лечение инотропами, в группы с вве- дением инотропных препаратов и полным их отсутствием [47]. Косвенные доказательства могут быть получены из исследований, изучаю- щих «либеральные» (или более высокие) и

«ограничительные» (или более низкие) гемо- динамические цели (например, высокое и низ- кое СрАД, высокий и низкий СВ). В совокупности

эти исследования показали, что более высокие целевые показатели (и, следовательно, более широкое использование таких вмешательств, как инфузионная терапия, вазопрессоры и ино- тропы) в целом не являются необходимыми, а иногда могут быть вредными [82, 83, 156–158]. Будущие исследования, вероятно, должны быть сосредоточены на определении оптимальных гемодинамических целевых показателей, а не на сравнении одного препарата с другим.

В будущем увеличение клинического опыта и технологические достижения в области устройств механической поддержки кровооб- ращения (МПК) смогут изменить эту ситуацию и позволить провести сравнение между фар- макологическим и «механическим» лечением. Тем не менее, не похоже, что это произойдет в ближайшем будущем, поскольку использование МПК по-прежнему требует огромного количе- ства опыта и ресурсов и сопровождается рядом осложнений, что требует тщательного взвеши- вания пользы и рисков в каждом отдельном случае [159–161]. Тем не менее, в настоящее время проводятся некоторые пилотные иссле- дования, которые показали многообещающие результаты применения устройств МПК [162]. Кроме того, недавно разработанная концепция

«механической разгрузки» как новая парадигма улучшения исхода при сердечной недостаточ- ности и кардиогенном шоке приобретает все большую популярность [163–165]. В целом, ме- ханическая поддержка кровообращения должна рассматриваться на ранних стадиях в случае зависимости от высоких доз инотропов/вазо- прессоров (особенно при вазоактивно-инот- ропном индексе [VIS] [145] >20).

Примечательно, что даже у пациентов с прогрессирующей стадией хронической сер- дечной недостаточности имеющиеся исследо- вания не показали явного увеличения леталь- ности на фоне применения инотропов [166]. Напротив, широко используется определение

«инотропно-зависимая» сердечная недостаточ- ность, особенно в отношении пациентов, ожи- дающих терапии либо с помощью долговре- менных аппаратов вспомогательного кровооб- ращения (ventricular assist device), либо транс- плантации сердца [167, 168]. Как правильно подчеркнули M. Guglin и M. Kaufman, если па- циента нельзя отлучить от инотропов из-за не- приемлемого ухудшения функции органов, то мы должны признать, что инотропы продлевают жизнь [166]. В кардиохирургии пациенты часто испытывают потенциально опасное для жизни послеоперационное снижение функции мио- карда, которая, однако, может улучшиться через несколько часов [169]. Тем не менее, СССВ, свя- занный с послеоперационным оглушением мио-

карда или несоответствием пред- и постнагруз- ки, может привести к полиорганной недоста- точности и смерти до того, как произойдет спонтанное восстановление, а временная под- держка инотропами может позволить пациен- там пережить эту критическую фазу [170, 171]. В связи с этим, согласно современным дан- ным, вопрос не должен заключаться в том, по- вышают ли инотропы летальность или нет; вместо этого мы должны сосредоточить наши исследования на определении того, каким па- циентам и в какой временной точке заболевания будет полезно лечение инотропами, а когда, наоборот, лечение будет вредным или беспо- лезным [172, 173]. Например, M. Kastrup и соавт. отметили, что, хотя длительное лечение эпи- нефрином и норэпинефрином в дозах, превы- шающих пороговые, сопровождается сниже- нием выживаемости, краткосрочное исполь- зование высоких доз этих препаратов не связано с увеличением летальности [174]. В другом ин- тересном исследовании C. O. Prys-Pricard соавт. обнаружили, что только 9% пациентов в кри- тическом состоянии, получавших три и более вазоактивных препарата, дожили до выписки из больницы [175]. Все эти выжившие пациенты получали инотропную терапию, но, прежде всего, им было проведено вмешательство, на- правленное на устранение основной причины нарушения функции сердечно-сосудистой си- стемы (например, операция по борьбе с источ- ником инфекции, реваскуляризация миокарда или трансплантация сердца). Ранняя реваску- ляризация миокарда, действительно, является одним из немногих методов лечения с дока- занной в РКИ способностью повышать выжи- ваемость пациентов с кардиогенным шоком после острого инфаркта миокарда [176–178]. Все эти исследования показывают нам, что, не- зависимо от интенсивности фармакологической инотропной поддержки, если не будет устранена основная причина гемодинамической неста- бильности, исход будет неблагоприятным. Па- циентам, у которых не удается устранить ос- новную причину нарушения гемодинамики, скорее всего, потребуется длительное лечение с использованием возрастающих доз вазоак- тивных препаратов, что повлияет на результаты обсервационных исследований по применению

инотропных средств.

Ситуация еще больше усложняется тем, что управление гемодинамикой у пациентов в критическом состоянии нельзя свести к про- стому решению вопроса о назначении инот- ропных препаратов. Существует сложное взаи- модействие между потребностью в инфузионной терапии и ее реальным объемом, уже суще- ствующими и вновь возникшими сердечно-со-

**Таблица 3. Резюме основных современных данных и концепций по использованию инотропных препа- ратов/вазопрессоров при критических состояниях.**

Катехоламины (норэпинефрин) остаются препаратами первой линии практически в любой ситуации.

Достижение адекватных гемодинамических целей, вероятно, более важно, чем применение какого-либо конкретного препарата.

Превышение физиологических значений гемодинамических показателей опасно, в некоторых случаях приемлемо достижение ограниченных целевых значений (например, пермиссивная гипотензия).

Дефицит норэпинефрина отрицательно сказывается на исходах. Допамин (в больших дозах) оказывает вредное воздействие.

Вазопрессин и ангиотензин II снижают потребность в норадреналине, повышают СрАД, но не улучшают исходы. Ингибиторы ФДЭ-3 и левосимендан не обладают преимуществами перед катехоламинами.

Стероиды снижают потребность в вазопрессорах при септическом шоке и могут улучшить выживаемость.

Влияние преднагрузки/постнагрузки/инфузионной терапии/искусственной вентиляции легких на эффективность вазопрессоров имеет важное значение и недостаточно изучено.

Следует заранее выбирать простую комбинацию инотропных и вазоконстрикторных препаратов в зависимости от возможностей конкретного стационара и быть готовыми к быстрому ее изменению при отсутствии эффекта или развитии побочных эффектов.

Уже на ранних этапах необходимо рассматривать возможность проведения механической поддержки кровообращения (особенно при VIS>20).

**Примечание.** СрАД — среднее артериальное давление; VIS (vasoactive-inotropic score) — вазоактивно-инотропный индекс.

судистыми и почечными заболеваниями, а также применением вазоактивных препаратов, необходимость которого часто необходимо тща- тельно оценивать для каждого отдельного па- циента и постоянно пересматривать в ходе те- рапии [179–181]. В конце концов, наиболее убе- дительные доказательства в пользу использо- вания инотропов получены в условиях перио- перационной целевой гемодинамической оп- тимизации, которая требует сочетания инфу- зионной терапии, инотропов и соответствую- щего гемодинамического мониторинга, направ- ленного на достижение определенных целевых параметров, избегая при этом ненужного и чрезмерного введения препаратов. Следует так- же учитывать сложные взаимодействия между сердцем и легкими и гемодинамические эф- фекты искусственной вентиляции легких, осо- бенно у пациентов с сердечно-сосудистой и ды- хательной недостаточностью [182, 184].

В последние годы больше внимания уде- ляется так называемой «метаболической реа- нимации» пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью. Метаболическая реанима- ция включает в себя комбинацию стероидов и витаминов (С и В₁), эффективность которой испытывалась в достаточно большом коли- честве РКИ [185, 186]. В целом, современные данные свидетельствуют о том, что метабо- лическая реанимация не обладает преимуще- ством в отношении выживаемости, за исклю- чением, возможно, использования высоких доз витамина С [186]. Тем не менее, применение стероидов у пациентов с септическим шоком сокращает продолжительность вазопрессор- ной терапии и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии без увеличе- ния числа неблагоприятных событий [186]. Кроме того, проводится активное изучение

различных альтернативных «метаболических» стратегий защиты миокарда, включая приме- нение аминокислот и глюкозо-инсулино-ка- лиевой смеси [187–190].

В то время как во главу угла при управле- нии гемодинамикой традиционно ставились состояние макроциркуляции и общие гемоди- намические параметры (такие как СрАД), роли нарушений микроциркуляции при критических состояниях в настоящее время уделяется все больше внимания как фактору, определяющему исход заболевания [191]. На фоне активного изучения эффективности самых разнообраз- ных препаратов уже получены данные о том, что инодилататоры могут улучшать функцию микроциркуляторного русла и, в конечном итоге, эффективную перфузию тканей по сравнению с вазоконстрикторами или ино- констрикторами [78, 91, 192–194]. Будущие ис- следования должны быть направлены на из- учение различного влияния вазоактивных пре- паратов на микроциркуляцию и перфузию тка- ней независимо от традиционных гемодина- мических параметров.

Наконец, недавно была описана новая концепция «вазопрессоров широкого спектра действия» [195]. Как и при применении стра- тегии антибиотикотерапии препаратами ши- рокого спектра, некоторые эксперты предла- гают использование комбинации различных вазопрессоров с разным механизмом действия (например, норадреналин, вазопрессин и ан- гиотензин II) для снижения дозы каждого пре- парата и уменьшения частоты побочных эф- фектов. Будет ли эта концепция обеспечивать большую клиническую пользу, еще предстоит выяснить. В табл. 3 привели основные поло- жения по использованию инотропов и вазо- прессоров в реаниматологии.

## Заключение

Инотропные средства представляют собой группу лекарственных препаратов мощного действия, обладающую побочными эффектами, о которых необходимо знать. Неверное их на- значение может повысить частоту осложнений и летальность. Решение вопроса о том, когда, кому и как вводить инотропные средства, имеет огромное значение для правильного ведения пациентов в критическом состоянии.

Выбор конкретного препарата или лекарст- венной комбинации, по-видимому, не влияет

на исход, если достигнуты сопоставимые гемо- динамические параметры. Клиницистам следует делать выбор в пользу тех препаратов, с кото- рыми они наиболее хорошо знакомы.

Будущие исследования должны быть на- правлены на изучение взаимодействия инот- ропных средств с вазоактивными и инфузион- ными препаратами, их влияния на пред- и пост- нагрузку, а также оптимального времени на- значения вазоактивных препаратов и эффек- тивности устройств механической поддержки кровообращения