

## Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор)

А. А. Кочкин<sup>1</sup>, А. Г. Яворовский<sup>2</sup>, Л. Б. Берикашвили<sup>1</sup>, В. В. Лихванцев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Modern Vasopressor Therapy of Septic Shock (Review)

Alexander A. Kochkin<sup>1</sup>, Andrey G. Yavorovskiy<sup>2</sup>, Levan B. Berikashvili<sup>1</sup>, Valery V. Likhvantsev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

#### Резюме

Септический шок, как наиболее тяжелая форма течения сепсиса, характеризуется высокой летальностью, достигающей 40%, несмотря на использование самых современных стандартов диагностики и лечения. В патогенезе септического шока ведущая роль принадлежит вазоплегии, соответственно, и терапия обсуждаемого состояния предполагает использование вазоконстрикторов, наряду со стандартным назначением инфузионной терапии, антибиотиков и симптоматическим лечением. Выбор конкретного вазоактивного препарата — сложная задача для практикующего анестезиолога, т. к. наряду с, несомненно, положительными свойствами, каждый вазоконстриктор обладает своим спектром нежелательных побочных эффектов, что, конечно же, необходимо учитывать при определении тактики лечения.

**Цель обзора:** комплексная оценка многофакторного воздействия на пациента различных вазоконстрикторов для определения критериев выбора оптимального препарата (или комбинации препаратов) при септическом шоке.

Поиск проводили по базам данных PubMed и Scopus, окончательный отбор 89 источников осуществили в соответствии со следующими критериями: отношение к теме данного обзора и характер статьи — в окончательный анализ вошли только рандомизированные контролируемые исследования, рекомендации и аналитические обзоры.

Рассмотрели внешние и внутренние механизмы регуляции сосудистого тонуса, включая факторы вырабатываемые эндотелием (оксид азота, простаглицлин, эндотелин); вазоактивные метаболиты и аутокоиды — сигнальные молекулы локального действия (серотонин, простаглицлины, тромбоксан A2). Соответственно, проанализировали препараты, механизм действия которых связан с влиянием на адренергические (адреналин, дофамин, норадреналин, фенилэфрин, добутамин), вазопрессинные (вазопрессин, терлипессин, селепрессин) рецепторы, синтетические аналоги ангиотензина (ангиотензин II) и препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом (метиленовый синий, левосимендан, гидрокортизон).

**Заключение.** Высокая эффективность норадреналина, его положительные гемодинамические эффекты делают этот препарат, во многом, универсальным средством для купирования септического шока. Однако рефрактерный шок обуславливает использование высоких доз норадреналина, что приводит к увеличению риска неблагоприятных реакций. Предотвратить подобные осложнения призвана сочетанная стимуляция адренергических и лиганда V — рецепторов терлипессинном. Однако, на сегодняшний день не существует четких рекомендаций по применению терлипессина при септическом шоке, что ограничивает его использование в клинической практике.

**Ключевые слова:** сепсис; септический шок; вазопрессорная поддержка; вазоплегия

#### Summary

Septic shock, as the most severe form of sepsis, is characterized by high mortality reaching 40% despite the use of the most modern standards of diagnosis and treatment. In the pathogenesis of septic shock, vasoplegia plays a leading role, respectively, and therapy of the condition under discussion involves the use of vasoconstrictors, along with the standard prescription of infusion therapy, antibiotics and symptomatic treatment. The choice of a specific vasoactive drug is a difficult task for a practicing anesthetist, as along with undoubtedly

#### Адрес для корреспонденции:

Александр Александрович Кочкин  
E-mail: favor2991@mail.ru

#### Correspondence to:

Alexander A. Kochkin  
E-mail: favor2991@mail.ru

positive properties, vasoconstrictors each have their own spectrum of undesirable side effects, which, of course, must be taken into account when determining treatment tactics.

**The aim of review:** A comprehensive assessment of the multifactorial effect of various vasoconstrictors on the patient to determine the criteria for choosing the optimal drug (or a combination of drugs) in septic shock.

The search was carried out using PubMed and Scopus databases, the final selection of 89 articles was carried out in accordance with the following criteria: relevance to the topic of this review and the nature of the article — only randomized controlled trials, guidelines and analytical reviews were included in the final analysis.

External and internal mechanisms of vascular tone regulation are considered, including factors produced by endothelium (nitric oxide, prostacyclin, endothelin); vasoactive metabolites and autotoxins — signal molecules of local action (serotonin, prostaglandins, thromboxane A<sub>2</sub>). Accordingly, drugs were analyzed the mechanism of action of which is related to the effect on adrenergic (adrenaline, dopamine, norepinephrine, phenylephrine, dobutamine), vasopressin (vasopressin, terlipressin, selevpressin) receptors, synthetic analogues of angiotensin (angiotensin II) and drugs the non-vasopressor effect of which is not linked with the receptor apparatus (methylene blue, levosimendan, hydrocortisone).

**Conclusion.** The high effectiveness of norepinephrine, its positive hemodynamic effects make the drug under discussion, in many ways, a universal remedy for the relief of septic shock. However, refractory shock may require the introduction of such high doses of norepinephrine that the occurrence of adverse reactions will become practically inevitable. The combined use of adrenergic and ligand V receptors, terlipressin, is intended to prevent these complications. However, to date, there are no clear recommendations on the use of terlipressin in septic shock, which limits its use in clinical practice.

**Keywords:** *sepsis, septic shock; vasopressor support; vasoplegia*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-77-93

## Введение

Летальность при сепсисе и септическом шоке в настоящее время достигает 40% и сохраняется на высоком уровне, несмотря на новые методы диагностики и лечения [1]. Клиническая картина раннего периода септического шока во многом обусловлена вазоплегическим синдромом [1], определяющее значение в лечении которого играет восполнение внутрисосудистого объема жидкости [2]. Однако, нарушение проницаемости сосудистой стенки, возникающее при сепсисе, приводит к снижению эффективности инфузионной терапии, а избыточная инфузия, сама по себе, может нанести серьезный вред пациенту [3]. Тяжелая вазоплегия, особенно характерная для септического шока, диктует необходимость применения вазопрессоров которые призваны поддерживать адекватную перфузию органов в условиях ограниченного применения массивной инфузионной терапии [4].

Септический шок является вариантом перераспределительного шока с вазоплегией, выраженность которой во многом предопределяет исход лечения [5]. Знание основных механизмов развития вазоплегии и методов ее коррекции с использованием вазопрессоров — необходимое условие успешной терапии обсуждаемого состояния.

Цель обзора — комплексная оценка многофакторного воздействия на пациента различных вазоконстрикторов для определения критериев выбора оптимального препарата (или комбинации препаратов) при септическом шоке.

## Introduction

Mortality from sepsis and septic shock currently reaches 40% and remains at a high level despite new methods of diagnosis and treatment [1]. The clinical picture of the early period of septic shock is largely due to vasoplegic syndrome [1], the decisive role in the treatment of which belongs to replenishment of the intravascular volume [2]. However, the violation of vascular wall permeability that occurs during sepsis leads to a decrease in the effectiveness of infusion therapy, and excessive infusion, in itself, can cause serious harm to the patient [3]. This circumstance, as well as severe vasoplegia, especially characteristic of septic shock, necessitates the use of vasopressors that are designed to maintain adequate organ perfusion in conditions of limited use of massive infusion therapy [4].

Septic shock is a variant of redistributive shock with pronounced vasoplegia, which largely determines the outcome of treatment [5]. Knowledge of the basic mechanisms of development of vasoplegia and methods of its correction using vasopressors is a necessary condition for successful therapy of the state under discussion.

The purpose of the review: A comprehensive assessment of the multifactorial effect of various vasoconstrictors on the patient to determine the criteria for choosing the optimal drug (or a combination of drugs) in septic shock.

**Methods of search and analysis of literary sources.** Search for relevant articles was done with the help of PubMed and Scopus databases using the following keywords: [Sepsis]; [Septic shock]; [Vasopressors + septic shock]; [norepinephrine + septic shock]; [norepinephrine + complications];

**Методы поиска и анализа литературных источников.** Поиск соответствующих статей был проведен по базам данных PubMed и Scopus с использованием следующих ключевых слов: [Sepsis]; [Septic shock]; [Vasopressors + septic shock]; [norepinephrine + septic shock]; [norepinephrine + complications]; [terlipressin + septic shock]; [Dopamine + septic shock]; [Methylene blue + septic shock]; [catecholamine + septic shock]; [angiotensin II]; [selepressin], [Glucocorticoid + septic shock]. Окончательный отбор 89 статей осуществляли в соответствии со следующими критериям: отношение к теме данного обзора и характер статьи — в окончательный анализ вошли только рандомизированные контролируемые исследования, рекомендации и аналитические обзоры.

### Механизмы развития вазоплегии при септическом шоке

Тонус сосудов определяется расположенными в их стенках гладкомышечными клетками (ГМКС) [1], основным регулятором деятельности которых является изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) [6]. Внешняя регуляция осуществляется благодаря влиянию симпатической иннервации и вазоактивных гормонов [6]. А внутренние регуляторы сосудистого тонуса включают в себя [6]:

1. факторы вырабатываемые эндотелием (оксид азота, простаглицлин, эндотелин) [7];
2. вазоактивные метаболиты (образовавшиеся в результате ацидоза, гипоксии, или других повреждающих факторов) например — пероксид водорода;
3. аутокоиды — сигнальные молекулы локального действия (серотонин, простаглицлины, тромбоксан A2).

**Оксид азота (NO).** При септическом шоке происходит активация NO — синтаз [8], что увеличивает выработку NO в несколько раз и приводит к неконтролируемой вазодилатации, ингибированию пролиферации ГМКС [8–10]. Течение шока усугубляется тем, что чрезмерная выработка NO снижает реактивность адренергических рецепторов [11].

**Простаглицлины.** При септическом шоке увеличивается образование изоформы циклооксигеназы 2 типа и усиливается синтез простаглицлина [12], что способствует неконтролируемой вазодилатации [13, 14].

**Эндотелин 1 (ET1).** Возникающие при сепсисе гипоксия, ишемия, стресс стимулируют образование ET1. Данный пептид действует как вазоконстриктор [15, 16], но в условиях воспалительного процесса, ET1 может приводить к негативным эффектам путем активации сигнальных путей, усиливающих синтез интер-

[terlipressin + septic shock]; [Dopamine + septic shock]; [Methylene blue + septic shock]; [catecholamine + septic shock]; [angiotensin II]; [selepressin], [Glucocorticoid + septic shock]. The final selection of 89 articles was carried out in accordance with the following criteria: relevance to the topic of this review and the nature of the article — only randomized controlled trials, guidelines and analytical reviews were included in the final analysis. Selected publications were analyzed by the authors of this article and presented in «References».

### Mechanisms for the Development of Vasoplegia in Case of Septic Shock

Vascular tone is determined by smooth muscle cells (VSMC) [1] located in their walls, the main regulator of their activity is a change in the intracellular concentration of calcium ions ( $Ca^{2+}$ ) [6]. External regulation is carried out due to the influence of sympathetic innervation and vasoactive hormones [6]. The internal regulators of vascular tone include [6]:

1. factors produced by endothelium (nitric oxide, prostacyclin, endothelin) [7];
2. vasoactive metabolites (formed as a result of acidosis, hypoxia, or other damaging factors, for example, hydrogen peroxide);
3. autocooids — signal molecules of local action (serotonin, prostaglandins, thromboxane A2).

**Nitric oxide (NO).** In case of septic shock, NO synthase is activated [7], which increases the production of NO by several times and leads to uncontrolled vasodilation, and inhibition of VSMC proliferation [8–10]. The condition is exacerbated by the fact that excessive production of NO reduces the reactivity of adrenergic receptors [11].

**Prostaglandins.** In case of septic shock, the formation of type 2 cyclooxygenase isoform increases and prostacyclin synthesis is enhanced [12], which contributes to uncontrolled vasodilation [13, 14].

**Endothelin 1 (ET1).** Hypoxia, ischemia, and stress that occur during sepsis stimulate the formation of ET1. This peptide acts as a vasoconstrictor [15, 16], but in the inflammatory process, ET1 can lead to negative effects by activating signaling pathways that enhance the synthesis of interleukin-1 [5], tumor necrosis factor  $\alpha$  [17], and interleukin-6 [18].

**Acidosis** resulting from insufficiency of tissue perfusion, hypoxia and mitochondrial dysfunction leads to even greater progression of shock and the development of multiple organ failure [19]. A distinct acidosis can lead to a decrease in the sensitivity of blood vessels to catecholamine vasoconstrictors [20, 21].

**Oxygen free radicals.** Decoupling of the interaction of endothelial enzymes NO synthases can cause an increase of reactive oxygen species formation and enhance mitochondrial dysfunction [22]. The decomposition of superoxide anion, which is ex-

лейкина-1 [5], фактора некроза опухолей  $\alpha$  [17] и интерлейкина-6 [18].

**Ацидоз** возникающий вследствие недостаточности тканевой перфузии, гипоксии и митохондриальной дисфункции приводит к прогрессированию шока и развитию полиорганной недостаточности [19]. Выраженный ацидоз может приводить к снижению чувствительность сосудов к катехоламинам вазопрессорам [20, 21].

**Свободные радикалы кислорода.** Нарушение взаимодействия эндотелиальных ферментов NO-синтаз может вызвать увеличение образования активных форм кислорода и усилить митохондриальную дисфункцию [22]. Супероксидный анион разлагает NO, избыточно образующийся при шоке, и вызывает гиперпродукцию пероксинитрита [23]. Пероксинитрит, действуя как мощный окислитель, провоцирует развитие клеточной дисфункции и вазоплегии [24].

**Сероводород.** При сепсисе значительно увеличивается образование сероводорода ( $H_2S$ ), он легко диффундирует в ГМКС и способствует развитию вазоплегического шока через ряд кислород-зависимых механизмов, активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов [25, 26]. Но, в тоже время,  $H_2S$ , взаимодействуя с NO, может ослаблять действие последнего [27].

**Неэндотелиальный механизм.** Чрезмерная активация калиевых каналов приводит к гиперполяризации мембраны ГМКС, что сопровождается закрытием потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$  каналов и развитием вазодилатации. Кроме этого ионы  $K^+$  опосредованно потенцируют сосудистую дисфункцию, гипоксию, снижение pH и увеличение концентрации лактата в крови [28].

**Снижение чувствительности сосудов к вазопрессорам** может формироваться за счет нескольких механизмов [29]. Так, неконтролируемая устойчивая гиперактивация симпатической нервной системы приводит к потере сердечно-сосудистой изменчивости (неадекватная тахикардия при относительно низком артериальном давлении (АД)), чрезмерной выработке катехоламинов и, как следствие, десенситизации катехоламиновых рецепторов. Данная триада увеличивает потребность в экзогенных катехоламинах для поддержания целевых показателей гемодинамики [30].

**Гипочувствительность на клеточном уровне** при септическом шоке возникает за счет десенситизации: адренергических рецепторов, рецепторов к вазопрессину 1 типа, ангиотензину типа 1, что происходит уже на начальной фазе шока [31]. Но, видимо, рецепторы вазопрессина менее чувствительны к аг-

гонирующе сформированного во время NO шока, приводит к гиперпродукции пероксинитрита [23]. Пероксинитрит, действуя как мощный окисляющий агент, провоцирует развитие клеточной дисфункции и вазоплегии [24].

**Hydrogen sulfide.** In sepsis, the formation of hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) significantly increases; it easily diffuses into VSMC and promotes the development of vasoplegic syndrome through a number of oxygen-dependent mechanisms and the activation of ATP-sensitive potassium channels [25, 26]. But, at the same time,  $H_2S$ , interacting with NO, can weaken the effect of the latter [27].

**Non-endothelial mechanism.** Excessive activation of potassium channels leads to hyperpolarization of the VSMC membrane, which is accompanied by the closure of voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels and the development of vasodilation. In addition,  $K^+$  ions indirectly potentiate vascular dysfunction, hypoxia, a decrease in pH, and an increase in blood lactate level [28].

**A decrease in the sensitivity of blood vessels to vasoconstrictors** can be formed due to several mechanisms [29]. Thus, uncontrolled sustained hyperactivation of the sympathetic nervous system leads to a loss of cardiovascular variability (inadequate tachycardia with a relatively low blood pressure (BP)), excessive production of catecholamines and, as a consequence, desensitization of catecholamine receptors. This triad increases the need for exogenous catecholamines to maintain hemodynamic targets [30].

**Hyposensitivity at the cellular level** in case of septic shock appears due to desensitization of: adrenergic receptors, type 1 vasopressin receptors, type 1 angiotensin, which occurs already in the initial phase of shock [31]. But apparently, vasopressin receptors are less sensitive to agonistic stimulation due to low concentrations of vasopressin in the blood during shock conditions [30, 32, 33].

The intracellular mechanism of hypersensitivity is largely due to NO [34]. It activates calcium-sensitive and ATP-sensitive potassium channels, myosin light chain phosphatase and the formation of cyclic GMP, which contributes to the development of vasodilation [11]. Other mechanisms also involved in vasodilation include the prostacyclin and cyclooxygenase pathways of the second type [35].

### Vasopressors Therapy in Case of Septic Shock

Vasopressors therapy is used to correct hypotension with the ineffectiveness of fluid [5] maintenance — the inability to maintain MAP > 65 mm Hg after a correction of hypovolemia (starting FM at a dose of 30 ml/kg, during the first three hours [36] of septic shock with the achievement of CVP > 120 mm  $H_2O$ ) [2]. The earlier use of vasoconstrictors, even before the end of fluid maintenance, was

нистической стимуляции из-за низких концентраций вазопрессина в крови при шоковых состояниях [30, 32, 33].

Внутриклеточный механизм гипочувствительности во многом обусловлен NO [34]. Он активирует кальций-чувствительные и АТФ-чувствительные калиевые каналы, фосфатазу легкой цепи миозина и образование циклического гуанозинмонофосфата, что способствует развитию вазодилатации [11]. Другие механизмы, также участвующие в вазодилатации, включают пути активации простаглицина и циклооксигеназы второго типа [35].

### Вазопрессорная терапия при септическом шоке

Вазопрессорная терапия применяется для коррекции гипотензии при неэффективности инфузионной терапии (ИТ) [5] — невозможности поддержания АДср > 65 мм рт. ст. после коррекции гиповолемии (стартовая ИТ в дозе 30 мл/кг, в течение первых трех часов [36] септического шока с достижением ЦВД > 120 мм H<sub>2</sub>O) [2]. Оправдано и более раннее применение вазопрессоров — еще до окончания инфузионной терапии — с целью уменьшения объема инфузионной терапии в первые сутки септического шока [37], а также для уменьшения риска развития полиорганной недостаточности и увеличения выживаемости [38].

Вазопрессорные препараты можно разделить на четыре группы:

1. адренергические (адреналин, дофамин, норадреналин, фенилэфрин, добутамин);
2. препараты, воздействующие на вазопрессиновые рецепторы (вазопрессин, терлипессин, селепрессин);
3. препараты, воздействующие на рецепторы ангиотензина I типа (синтетический ангиотензин II);
4. препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом (метиленовый синий, левосимендан, гидрокортизон).

### Адренергические вазопрессоры

**Адреналин** — мощный неселективный  $\alpha$ - и  $\beta$ -агонист. В низких дозах (до 0,1 мкг/кг/мин) преобладают  $\beta$ -эффекты, что приводит к повышению сократимости миокарда и, как следствие, к увеличению частоты сердечных сокращений. При использовании более высоких доз адреналина, преобладает  $\alpha$ -1-опосредованный сосудосуживающий эффект [39]. Его эффективность сопоставима с другими вазопрессорами, сила иноконстрикции сравнима с комбинацией норадреналина и добутамина [39]. Не выявлено различий в летальности при

justified in order to reduce the volume of fluid maintenance on the first day of septic shock [37], as well as to reduce the risk of multiple organ failure and increase survival [38].

Vasopressors can be divided into four groups:

1. Adrenergic (adrenaline, dopamine, norepinephrine, phenylephrine, dobutamine),
2. drugs acting on vasopressin receptors (vasopressin, terlipressin, selepressin),
3. drugs affecting angiotensin type 1 receptors (synthetic angiotensin II).
4. angiotonic drugs are not associated with the receptor apparatus (methylene blue, levosimendan, hydrocortisone).

### Adrenergic Vasoconstrictors

**Adrenaline** is a potent non-selective  $\alpha$ - and  $\beta$ -agonist. At low doses (up to 0.1  $\mu$ g / kg / min),  $\beta$ -effects predominate, which leads to an increase in contractility and, as a result, to an increase in heart rate. When higher doses of adrenaline are used, the  $\alpha$ -1-mediated vasoconstrictor effect predominates [39]. Efficiency is comparable with other vasoconstrictors, the strength of inoconstriction is comparable to the combination of noradrenaline and dobutamine [39]. There were also no differences in mortality in comparison with norepinephrine (NA) [40, 41], or a combination of NA with dobutamine [42].

Despite this, the use of adrenaline in septic shock is recommended only in the form of a second-line vasoconstrictor — for stopping hypotension when introduction of NA does not allow reaching the hemodynamic targets [2]. This is due to the fact that the drug has a number of negative effects on the circulatory system: it increases the heart rate — and, therefore, increases the myocardial oxygen demand, increases the risk of heart rhythm disturbances [40, 41], and is capable of causing hyperlactatemia [2].

**Dopamine** is a biochemical precursor to NA. Having a cardiostimulatory effect, it increases MAP due to an increase in the stroke volume and heart rate [2]; in small and medium doses it stimulates  $\beta$ -adrenergic receptors, in large doses-  $\alpha$ -adrenergic receptors.

The widespread use of the drug in septic shock is not recommended [2, 40, 43]. This is due to the fact that the use of dopamine often causes rhythm disturbances, as it was shown in a study of De Backer D. et al in 2010 (24.1% and 12.4%,  $P < 0.001$ ) [44]. In addition, a significant increase of heart rate leads to an increase in myocardial oxygen demand, making the risk of ischemia higher.

In septic shock, the use of dopamine is allowed only as an alternative to NA in case of patients with a low risk of tachyarrhythmias and in the presence of absolute or relative bradycardia [2]. The use of the drug for «nephroprotection», as was recently recommended [45], is now recognized as unjustified [2], since there is no convincing evidence

применении адреналина в сравнении с норадреналином (НА) [40, 41], либо комбинацией НА с добутамином [42].

Несмотря на это, применение адреналина при септическом шоке рекомендовано лишь в виде вазопрессора второй линии — для купирования гипотензии в случае если введение НА не позволяет достичь целевых параметров гемодинамики [2]. Обусловлено это тем, что препарат обладает рядом негативных эффектов на систему кровообращения: увеличивает частоту сердечных сокращений — а, следовательно, увеличивает потребность миокарда в кислороде, увеличивает риск нарушений ритма сердца [40, 41], и способен вызывать гиперлактатемию [2].

**Допамин** является биохимическим предшественником НА. Обладая кардиотоническим действием, увеличивает АД ср за счет увеличения ударного объема и частоты сердечных сокращений [2], в малых и средних дозах стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы, в больших дозах —  $\alpha$ -адренорецепторы.

Повсеместное применение препарата при септическом шоке не рекомендовано [2, 40, 43]. Обусловлено это тем, что, как было показано в исследовании De Backer D. et al. в 2010 г., применение допамина чаще, чем применение НА, вызывает нарушения ритма: (24,1 и 12,4%, соответственно,  $p < 0,001$ ) [44]. Кроме того, значительное увеличение частоты сердечных сокращений приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и риску его ишемии.

При септическом шоке применение допамина, как альтернативы НА, допускается только у пациентов с низким риском тахиаритмий и при наличии абсолютной или относительной брадикардии [2]. Использование этого препарата для «нефропротекции», как это рекомендовалось еще совсем недавно [45], сегодня признано неоправданным [2], так как нет убедительных доказательств его эффективности в отношении улучшения почечного кровотока, увеличения темпа диуреза и снижения потребности в заместительной почечной терапии [44, 46].

**Фенилэфрин** — агонист  $\alpha 1$ -адренергических рецепторов. Применение фенилэфрина при сепсисе ограничено ситуациями, при которых использование НА может привести к увеличению риска жизнеугрожающих аритмий; при достаточно высоком сердечном выбросе, но с сохраняющейся при этом гипотензией; либо как дополнительного препарата при рефрактерной гипотензии [47]. Его применение в данных случаях объясняется тем, что фенилэфрин по сравнению с НА эффективнее снижает частоту сердечных сокращений и повышает системное сосудистое сопротивление без изменения других гемодинамических

of its effectiveness in improving renal blood flow, increasing the rate of urine output, and reducing the need for renal replacement therapy [44,46].

**Phenylephrine** is an agonist of  $\alpha 1$ -adrenergic receptors. The use of phenylephrine in case of sepsis is limited to situations in which the use of NA can lead to an increased risk of life-threatening arrhythmias; with a sufficiently high cardiac output, but with persistent hypotension; or as an additional drug for refractory hypotension [47]. Its use in these cases is explained by the fact that phenylephrine, in comparison with NA, more effectively reduces the heart rate and increases systemic vascular resistance without changing other hemodynamic parameters, which was identified by Jain G. et al. in 2010 ( $P < 0.001$ ) [48]. However, it should be noted that in patients who have a cardiac pathology, the drug leads to a decrease of cardiac output [47], and vasoconstriction of the internal organs that it potentiates can aggravate their ischemia [42].

**Noradrenaline** (NA) is a derivative of dopamine, has a very powerful vasopressor effect and is a first-line drug for the correction of hypotension in case of septic shock [2, 5]. The administration of NA leads to mobilization of the vascular volume, the appearance of a moderate inotropic effect [49], which increases the final diastolic volume, and the cardiac index [50]. In this case, there is no increase in the heart rate, and, consequently, myocardial oxygen demand does not increase [2, 44]. In addition, the choice of NA as a first-line drug is associated with a lower risk of arrhythmias [42] and lower mortality compared to dopamine [40, 42], as confirmed by a study of Avni T. et al. (2015) which demonstrated a decrease in mortality by 11% (RR 0.89: 95% CI 0.81–0.98, high reliability) [40].

The high potency and positive hemodynamic effects make NA largely universal for stopping hypotension caused by septic shock [2]. However, when the dose is exceeded by 0.5 mg/kg/min, the effectiveness of the drug decreases and an exponential increase in the dose of NA is necessary for a further increase in MAP [51–53]. Refractory shock may require the administration of doses that exceed the recommended ones (up to 1  $\mu$ g/kg/min), which increases the risk of norepinephrine-mediated unfavorable responses.

Auchet T. et al. (2017) determined that the emergence of finger necrosis due to the use of NA is possible when using a dose of 1  $\mu$ g/kg/min for 1 hour, and serious changes develop in 6% of patients in this case [54]. When using doses of NA more than 2  $\mu$ g/kg/min, irreversible microcirculation disorders can occur, leading to ischemia of the fingers and requiring amputation. There is also evidence that high doses of NA can lead to lip ischemia [55].

In their study, Cox J. et al. (2015) found that the use of high doses of NA is also a significant risk factor for the development of pressure bed sores by septic patients ( $r = 0.119$ ;  $P = 0.04$ ) [56]. Exceeding a

параметров, что было выявлено Jain G. et al. в 2010 г. ( $p < 0,001$ ) [48]. При этом следует помнить, что у пациентов с сердечной патологией фенилэфрин приводит к снижению сердечного выброса [47], а потенцируемая им вазоконстрикция внутренних органов может усугубить их ишемию [42].

**Норадреналин** является производным допамина, обладает очень мощным вазопресорным эффектом и является препаратом первой линии для коррекции гипотензии при септическом шоке [2, 5]. Введение НА приводит к мобилизации сосудистого объема, возникновению умеренного инотропного эффекта [49], увеличивает конечный диастолический объем и сердечный индекс [50]. При этом не происходит увеличение частоты сердечных сокращений, а, следовательно, не возрастает потребность миокарда в кислороде [2, 44]. Кроме этого, выбор НА в качестве препарата первой линии связан с меньшим риском возникновения аритмий [42], и ассоциирован с более низкой летальностью, в сравнении с допамином [40, 42], что подтверждается исследованием Avni T. et al. (2015 г.) в котором продемонстрировано снижение летальности на 11% (RR 0,89: 95% CI 0,81–0,98, высокая достоверность) [40].

Высокая эффективность препарата, положительные гемодинамические эффекты делают НА во многом универсальным средством для купирования гипотензии, вызванной септическим шоком [2]. Однако, при превышении дозы 0,5 мг / кг / мин происходит снижение эффективности препарата и для дальнейшего увеличения АД<sub>ср</sub> необходимо экспоненциальное увеличение дозы НА [51–53]. Рефрактерный шок может потребовать введения доз, превышающих рекомендуемые (до 1 мкг/кг/мин), что увеличивает риск норадреналин-опосредованных неблагоприятных реакций.

Auchet T. et al. (2017 г.) определили, что возникновение некроза пальцев, обусловленного применением НА, возможно при использовании дозы 1 мкг/кг/мин в течении 1 часа, а серьезные изменения микроциркуляции развиваются у 6% пациентов [54]. При использовании НА в дозе более 2 мкг/кг/мин могут возникать необратимые нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии пальцев рук и требующие их ампутации. Также имеются сведения о том, что высокие дозы НА могут приводить к ишемии губ [55].

В своем исследовании Cox J. et al. (2015 г.) выявили, что использование высоких доз НА, является значительным фактором риска развития пролежней у септических пациентов ( $r=0,119$ ;  $p=0,04$ ) [56]. Превышение дозы 0,6 мкг/кг/мин приводит к развитию пролежней у 50% пациентов [57, 58].

dose of 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  leads to the development of pressure sores by 50% of patients [57, 58].

A high dose of NA in excess of 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  is an independent predictor of high mortality among patients with septic shock [59, 60]. During the Auchet T. et al. study (2017) it was determined that with infusion of NA at a dose of more than 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , mortality reaches 65.1% [54], and according to Jenkins C. R. (2009), at a dose of more than 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , it is 96.4% [61].

Current recommendations state that a dose exceeding 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  should be avoided, and the use of NA should be discontinued as soon as possible in order to reduce the risks of developing uncontrolled vasoconstriction, intestinal, skin and finger necrosis [55].

The data make us think about using a second vasopressor to reduce the dose of NA in order to level its side effects associated with the use in high concentrations. However, no modern guidelines provide clear recommendations as to what dose of NA should be used for the second vasoconstrictor and what should be the starting dose of the second drug, depending on the initial dose of NA infusion [62].

**Dobutamine** is a synthetic catecholamine, which is a strong agonist of  $\beta$ -1 adrenergic receptors and a weak agonist of  $\beta$ -2 adrenergic receptors, at the same time it has a mild  $\alpha$ -1 effect, which is manifested at doses of more than 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  [47]. Current recommendations indicate the use of dobutamine among the patients with persistent hypoperfusion [63] that persists after adequate infusion therapy and the use of angiotonic drugs [2].

With the administration of the drug in a dose not exceeding 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , there is an increase in the stroke volume and blood pressure without changing the heart rate. A further increase in dose provides an increase in indicators only by increasing the heart rate [39].

The role of dobutamine in septic shock is ambiguous. Administration of the drug even in low doses can increase the myocardial oxygen demand and provoke rhythm disturbances [47]. Efficiency has been proven only with systolic dysfunction [64], and with diastolic dysfunction, dynamic left ventricular obstruction, indicators of heart activity, on the contrary, may worsen [39]. The alleged cause of the heterogeneous dobutamine responses is the ever-changing picture of septic shock and the ongoing pathophysiological processes during each stage. Along with this, changes occur in adrenergic receptors, leading to a decrease in their sensitivity and, as a consequence, to a change in the response to catecholamines [39].

## Drugs Acting on Vasopressin Receptors

**Vasopressin (AVP)** is an endogenous peptide hormone of the infundibular body, interacting with

Высокая доза НА, превышающая 1 мкг/кг/мин является независимым предиктором высокой летальности у пациентов с септическим шоком [59, 60]. В ходе исследования Auchet T. et al. (2017 г.) определили, что при инфузии НА в дозе более 1 мкг/кг/мин летальность достигает 65,1% [54], а по сведениям Jenkins C. R. (2009 г.) при дозе более 2 мкг/кг/мин она составляет 96,4% [61].

Современные рекомендации гласят, что дозы, превышающей 1 мкг/кг/мин следует избегать, а применение НА должно быть прекращено как можно раньше с целью снижения рисков развития неконтролируемой вазоконстрикции, некрозов кишечника, кожи и пальцев [55].

Приведенные данные заставляют задуматься о применении второго вазопрессорного препарата для снижения дозы НА с целью нивелирования его побочных эффектов, связанных с применением в высоких концентрациях. Однако ни одно современное руководство не дает четких рекомендаций относительно того, при какой дозе НА должен быть применен второй вазопрессор и какой должна быть стартовая доза второго препарата в зависимости от начальной дозы инфузии НА [62].

**Добутамин** — синтетический катехоламин, являющийся сильным агонистом  $\beta$ -1 адренорецепторов и слабым агонистом  $\beta$ -2 адренорецепторов, в то же время имеет мягкий  $\alpha$ -1 эффект, который проявляется при дозах более 15 мкг / кг / мин [47]. Современные рекомендации говорят о применении добутамина у пациентов со стойкой гипоперфузией [63], сохраняющейся после проведенной адекватной инфузионной терапии и при использовании вазопрессорных препаратов [2].

При введении препарата в дозе, не превышающей 2,5 мкг/кг/мин, происходит увеличение ударного объема и АД без изменения частоты сердечных сокращений. Дальнейшее увеличение дозы обеспечивает рост показателей только за счет увеличения частоты сердечных сокращений [39].

Роль добутамина при септическом шоке неоднозначна. Введение препарата даже в низких дозах может увеличить потребность миокарда в кислороде, и провоцировать нарушения ритма [47]. Его эффективность доказана только при систолической дисфункции миокарда [64], а при диастолической дисфункции, динамической левожелудочковой обструкции показатели деятельности сердца, напротив, могут ухудшиться [39]. Предполагаемой причиной гетерогенных ответов на введение добутамина являются изменения картины септического шока и происходящих патофизиологических процессов в каждой его период. Наряду с этим происходят изменения в адренергических

type I vasopressin receptors in VSMC that causes a vasoconstrictor effect [65]. However, when interacting with type 2 vasopressin receptors, it can lead to fluid retention in the body, thrombosis of the microvasculature, and vasodilation [66].

The course of septic shock suggests a relative deficiency of endogenous AVP, its elimination due to exogenous intake increases vascular tone, which explains the expediency of its use in case of this disease [67]. Currently, the drug is recommended as a supplement to NA in order to reduce the dose of the latter while maintaining hemodynamic targets [2], or to increase blood pressure to the target value, provided that NA monotherapy was not effective [2]. Exceeding the recommended dose (0.03 units/min), in view of the pronounced side effects (myocardial ischemia, impaired microcirculation of internal organs and fingers), is an extreme measure and is used in the absence of the effect of using other vasoconstrictors [68].

AVP, even at a minimum dose, effectively increases blood pressure in patients with resistant hypotension in septic shock [69, 70], due to the preservation of vasoconstrictor activity in acidosis and, apparently, less sensitivity to V1 receptor stimulation.

The study of Bihari S. et al. (2014) evaluating the addition of AVP to NA as the second vasoactive drug to patients at the early stages of septic shock showed that it was possible to achieve the target MAP faster in comparison with NA monotherapy (5.7 hours and from 7.6 hours,  $P=0.058$ , respectively), and led to faster resolution of organ dysfunction [71]. These statements suggest that correction of AVP deficiency at an early stage reduces the time spent by patients in septic shock [72].

A number of studies have not revealed a decrease in mortality when using AVP compared with NA [2, 73, 74]. However, a recently conducted and fairly large randomized study by Russell J. A. et al. (2008) discovered that patients receiving the drug have a tendency to decrease mortality compared to patients receiving NA (32.2% versus 40.5%,  $P=0.12$ ). However, this difference was not recognized as significant enough. Meanwhile, the use of AVP has a number of positive effects: it reduces the incidence of acute kidney injury in septic shock by 18.8% compared with NA monotherapy ( $P=0.03$ ). Accordingly, there was a decrease in the need for substitutive renal therapy compared with the control group [75].

Unfortunately, the drug is not registered in Russia and therefore is not used in clinical practice.

**Terlipressin (TP)** has similar effects to vasopressin, has a longer duration [76], and is more selective for type I vasopressin receptors [70]. This contributes to a more pronounced vasoconstriction with the least side effects [73, 77, 78]. Hemodynamic efficiency with continuous infusion of both drugs is equivalent [79].

рецепторах, приводящие к снижению их чувствительности и, как следствие, к изменению ответа на катехоламины [39].

### Препараты действующие на вазопрессиновые рецепторы

**Вазопрессин (AVP)** — эндогенный пептидный гормон задней доли гипофиза, взаимодействуя с рецепторами к вазопрессину I типа в ГМКС вызывает вазоконстрикторный эффект [65]. Однако при взаимодействии с вазопрессиновыми рецепторами 2 типа он может приводить к задержке жидкости в организме, тромбозам микроциркуляторного русла, вазодилатация [66].

Течение септического шока предполагает относительный дефицит эндогенного AVP, его устранение за счет экзогенного поступления повышает тонус сосудов, что объясняет целесообразность применения вазопрессина [67]. В настоящее время препарат рекомендован в качестве дополнения к НА с целью уменьшения дозы последнего при поддержании целевых показателей гемодинамики [2], или для увеличения АД до целевого значения, при условии, что монотерапия НА оказалась не эффективной [2]. Превышение рекомендуемой дозы (0,03 ед/мин), ввиду выраженных побочных эффектов (ишемия миокарда, нарушение микроциркуляции внутренних органов, пальцев), является крайней мерой и используется при отсутствии эффекта от использования других вазопрессоров [68].

AVP, даже в минимальной дозе, эффективно повышает АД у пациентов с резистентной гипотензией при септическом шоке [69, 70], благодаря сохранению его вазоконстрикторной активности при ацидозе.

Исследование Bihari S. et al. (2014 г.), оценивающее добавление AVP к НА пациентам на ранних стадиях септического шока, показало, что применение второго вазоактивного препарата позволило быстрее достичь целевого АДср в сравнении с монотерапией НА (5,7 часов и 7,6 ч соответственно,  $p=0,058$ ), и привело к более быстрому разрешению органной дисфункции [71]. Эти данные позволяют предположить, что коррекция дефицита AVP на ранней стадии сокращает время нахождения пациентов в состоянии септического шока [72].

Ряд проведенных исследований не выявил различий летальности при использовании AVP либо НА [2, 73, 74]. Однако, не так давно проведенное достаточно крупное рандомизированное исследование Russell J. A. et al. (2008 г.) показало, что в группе пациентов, получавших вазопрессин, имелась тенденция к снижению летальности в сравнении с группой пациентов, получавших НА (32,2% против 40,5%,  $p=0,12$ ). Между тем, применение AVP

TP, stabilizing and normalizing hemodynamics, improves tissue perfusion, promotes greater blood oxygenation, increases the rate of urine output, reduces the level of lactate in the blood, thereby reducing the frequency of complications. A small dose of the drug can be recommended as a first-line vasoconstrictor support in cases of refractory hypotension in septic shock [70]. Comparison of continuous TP infusion with NA monotherapy did not reveal a large difference in the achievement of MAP sufficient for adequate tissue perfusion [70]. Side effects associated with the introduction of these drugs according to Choudhury A. et al. (2017), were also comparable in the studied groups (70.5% versus 44.4%,  $P=0.06$ ) [80].

The long half-life allows the use of TP in the form of a bolus injection, but at the same time, the risk of excessive vasoconstriction increases, which reduces the delivery of oxygen to peripheral tissues. Continuous infusion with an equivalent effect is not accompanied by a pronounced decrease in cardiac output [73], which makes this type of administration preferable.

Small doses of TP (1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) as an adjunct to NA reduce the time to reach the target hemodynamic parameters compared with NA monotherapy [73, 81]. With a high need for angiotonic support, the addition of NA infusion, continuous TP infusion at the above dose reduces the need for the main vasoconstrictor, thereby reducing the risk of developing NA-mediated complications [81]. In addition, there is evidence that the use of terlipressin improves renal hemodynamics; this may be useful for the restoration of renal function in case of its dysfunction [80].

However, a meta-analysis by Zhu Y. et al. (2019), which included 10 studies (928 patients), did not reveal the effect of TP on reducing mortality compared to catecholamines (RR=0.94; 95% CI from 0.85 to 1.05;  $I^2=0\%$ ;  $P=0.28$ ). At the same time, it was shown that the target group had an ALV shorter than the control group [82].

A variety of combination options with other vasoconstrictors and TP dosing regimens make the study group not entirely correct and do not currently determine the optimal strategy for the use of this drug, as well as objectively evaluate side effects and possible complications. This limits the widespread use of terlipressin in the treatment of shock conditions [2].

**Selepressin** is a synthetic selective fast-release type I vasopressin receptor agonist. Similar to vasopressin it is an effective angiotonic drug in case of resistant septic shock [83]. However, unlike it, the side effects of AVP are deprived, so when it is applied, water retention does not occur and the procoagulant von Willebrand factor is not released [29]. Currently, there is only one RCT devoted to the use of selepressin by patients with septic shock [83]. Ac-

приводит к ряду положительных эффектов: снижению частоты острого почечного повреждения при септическом шоке на 18,8% по сравнению с монотерапией НА ( $p=0,03$ ). Соответственно уменьшается потребность в заместительной почечной терапии [75].

К сожалению, препарат в России не зарегистрирован и поэтому в клинической практике не используется.

**Терлипрессин (ТР)** обладает сходными с вазопрессином эффектами, более продолжительным действием [76] и более избирателен к рецепторам вазопрессина I типа [70]. Это способствует более выраженной вазоконстрикции с наименьшими побочными эффектами при его применении [73, 77, 78]. Гемодинамическая эффективность при непрерывной инфузии обоих препаратов равнозначна [79].

ТР, стабилизируя и нормализуя гемодинамику, улучшает перфузию тканей, способствует оксигенации крови, повышает темп диуреза, уменьшает содержание лактата в крови, снижая тем самым частоту осложнений. Малая доза препарата может быть рекомендована в качестве вазопрессорной поддержки первой линии в случаях рефрактерной гипотензии при септическом шоке [70]. Сравнение непрерывной инфузии ТР с монотерапией НА не выявило различий в частоте достижения АДср, достаточного для адекватной перфузии тканей [70]. Побочные эффекты, связанные с введением этих препаратов, по сведениям Choudhury A. et al. (2017 г.), были сопоставимы в исследуемых группах (70,5 против 44,4%, соответственно,  $p=0,06$ ) [80].

Длительный период полувыведения позволяет использовать ТР в виде болюсного введения, но при этом возрастает риск чрезмерной вазоконстрикции и снижения доставки кислорода к периферическим тканям. Непрерывная инфузия ТР при равнозначном гипертензивном эффекте не сопровождается выраженным снижением сердечного выброса [73], что делает данный тип введения предпочтительным.

Небольшие дозы ТР (1,3 мкг/кг/ч) в качестве дополнения к НА сокращают время достижения целевых параметров гемодинамики по сравнению с монотерапией НА [73, 81]. При высокой потребности в вазопрессорной поддержке дополнение инфузии НА непрерывной инфузией ТР в вышеуказанной дозе уменьшает расход основного вазопрессора, тем самым снижается риск развития НА-опосредованных осложнений [81]. Кроме того, имеются данные, что использование терлипрессина улучшает почечное кровообращение, это может быть полезным для восстановления почечных функций в случае их нарушений [80].

Согласно Russell J. A. et al. (2017), the use of a vasoconstrictor at a dose of 2.5 ng/kg/min effectively increased MAP, while at the same time reducing the need for NA. The effect of seleepressin on the development of multi-organ failure and 7-day mortality also demonstrate a positive effect (54% versus 23%,  $P<0.02$ ). When assessing a 28-day mortality, there was no difference between the groups, which is possibly a consequence of limiting the infusion of the study drug for a period of 7 days [83]. Moreover, during the study, undesirable effects associated with excessive stimulation of vasopressin receptors of the first type — cyanosis, peripheral ischemia, myocarditis — were recorded. Taking into account the uniqueness and paucity of the study, it is not possible to conduct an in-depth analysis of complications, and additional large-scale studies are required to identify the potentially positive and negative medical claims, including comparing the effects of seleepressin and AVP. Despite the many potential positive effects, including the possible ability to improve the treatment of patients with septic shock, the drug is not registered in Russia and its use is not allowed.

## Drugs Affecting Angiotensin Type 1 Receptors

**Angiotensin II** is a synthetic analogue of the endogenous angiotensin produced in the body when the renin-angiotensin system of the aldosterone system is activated as a result of renal hypoperfusion [84]. The drug causes direct vasoconstriction by binding to angiotensin type I receptors in VSMC, increases the intracellular calcium concentration in VSMC, potentiates an increase in the secretion of NA, vasopressin, which leads to a vasoconstrictor effect. However, excessive production of proinflammatory cytokines can lead to deactivation of AT II, which contributes to refractory hypotension.

Most of the studies have been devoted to the use of AT II in various doses as an additional vasoconstrictor agent, as an addition to NA in refractory septic shock. The effects of monotherapy with AT have not been studied. A presumably effective initial dose of administration is 2–10 ng/kg/min [51].

The administration of AT II in refractory septic shock can effectively increase blood pressure and reduce the need for a dose of NA [51, 85]. But when using the drug, there is also a risk of a number of side effects such as the occurrence of hypertension, alkalosis, cyanosis, excessive vasoconstriction and arrhythmia, but their probability is quite comparable with the frequency of occurrence of these complications when using NA monotherapy.

The study by Khanna A. et al (2017) did not reveal a decrease in 28-day mortality when using AT II as compared with NA (46% and 54%, respectively,

Однако, мета-анализ проведенный Zhu Y. et al. (2019 г.), включающий 10 исследований (928 пациентов), не выявил различий летальности в группах пациентов, получавших ТР либо катехоламин (OR=0,94; 95% ДИ от 0,85 до 1,05; I=0%;  $p=0,28$ ). Вместе с тем, было показано, что в первой группе продолжительность ИВЛ была меньше [82].

Разнообразие вариантов комбинации с другими вазопрессорами и режимов дозирования ТР не позволяют в настоящий момент определить оптимальную стратегию применения данного препарата, а также объективно оценить его побочные эффекты и осложнения. Это ограничивает широкое применение терлипрессина при шоковых состояниях [2].

**Селепресси́н** — синтетический селективный агонист вазопрессиновых рецепторов 1a типа короткого действия. Аналогично вазопрессину является эффективным вазопрессорным препаратом при резистентном септическом шоке [83]. Однако в отличие от него лишен побочных эффектов AVP, так при его применении не происходит задержка воды и не высвобождается прокоагулянтный фактор Вильдебранта [29]. В настоящий момент имеется лишь одно РКИ, посвященное применению селепрессина у пациентов с септическим шоком [83]. По данным Russell J. A. et al. (2017 г.), использование этого вазопрессора в дозе 2,5 нг/кг/мин эффективно повышало АД ср, одновременно с этим снижая потребность в НА. Применение селепрессина уменьшало частоту развития полиорганной недостаточности и 7-дневную летальность так же демонстрируют положительный эффект (23 против 54% в контрольной группе,  $p<0,02$ ). При оценке 28-дневной летальности различий между группами не выявили, что, возможно, является следствием ограничения инфузии исследуемого препарата сроком в 7 дней [83]. При этом в ходе исследования были зарегистрированы нежелательные эффекты связанные с чрезмерной стимуляцией вазопрессиновых рецепторов первого типа — цианоз, периферическая ишемия, миокардит. Учитывая единичность исследования и малый объем выборки провести полноценный анализ осложнений применения препарата не представляется возможным. Для выявления свойств препарата требуются дополнительные крупномасштабные исследования, сравнивающие эффекты селепрессина и AVP. Несмотря на множество потенциально положительных эффектов, в том числе — возможность улучшить результаты лечения пациентов с септическим шоком, препарат на территории России не зарегистрирован и применение его не разрешено.

$P = 0.12$ ) [50]. As part of the study, it was not planned to compare the incidence of AKI and the need for SRT, however, it was found that the need for SRT was lower in the group of AT II compared with placebo [51].

The paucity and lack of comparative studies with other non-adrenergic vasoconstrictors in combination with unproven economic efficiency limits the use of AT II in the world practice. In Russian Federation, the drug is not registered at all.

## Angiotonic Drugs That Are Not Associated With The Receptor Apparatus

**Methylene blue** is a water-soluble stain that inhibits the formation of NO synthases and guanylate cyclase [86], which limits the overproduction of NO thereby contributing to an increase in vascular tone in case of septic shock. The drug has a short half-life, therefore, its administration is carried out in the form of a continuous infusion.

The use of methylene blue in septic shock leads to an increase in systemic vascular resistance and an increase of MAP [87]. The use of the drug as a second angiotonic agent reduces the dose of NA inputted, which reduces the risk of NA mediated harmful effects [88]. The administration of methylene blue poses a potential risk of excessive suppression of NO synthases, which can lead to a decrease in cardiac output and increase mortality of patients with septic shock [29].

The effectiveness of methylene blue at the moment remains unknown, and the effect on mortality is poorly understood, which limits the widespread use of the drug in refractory septic shock. In addition, despite the ongoing research in the world and the potential beneficial properties of the drug, its use in Russian Federation is not allowed.

**Glucocorticoid therapy** is a controversial method of shock treating; the effect of drugs on mortality is ambiguous.

The administration of hydrocortisone is not accompanied by an increase in direct angiotonic or inotropic activity, but leads to a faster resolution of shock. Therapy increases the responsiveness of adrenergic receptors [29], suppresses the excessive pro-inflammatory reaction, reduces the production of NO thereby leading to a decrease in vasodilation, and increases the production of AT II [89]. The optimal timing of initiation of glucocorticoid therapy remains unknown, but the question of the need for this therapy is relevant for patients receiving two or more angiotonic drugs [2]. The recommended dose of hydrocortisone in case of the refractory septic shock is 100 mg every 8 hours or 50 mg every 6 hours, it is also possible to administer the drug in the form of a continuous infusion at a dose of 200 mg/day [2].

## Препараты, воздействующие на рецепторы ангиотензина I типа

**Ангиотензин II** — синтетический аналог эндогенного ангиотензина, образующегося в организме при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие гипоперфузии почек [84]. Препарат вызывает прямую вазоконстрикцию, связываясь с рецепторами ангиотензина I типа в ГМКС, увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция в ГМКС, потенцирует увеличение секреции НА, вазопрессина, что приводит к вазоконстрикторному эффекту. Однако чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов может приводить к дезактивации АТ II, что способствует рефрактерной гипотензии.

Большинство проведенных исследований было посвящено применению АТ II в различных дозах в роли дополнительного к НА вазопрессорного агента при рефрактерном септическом шоке. Эффекты монотерапии АТ II не изучены. Предположительно эффективной начальной дозой введения является 2–10 нг/кг/мин [51].

Введение АТ II при рефрактерном септическом шоке позволяет эффективно повысить АД, и снизить потребность в дозе вводимого НА [51, 85]. Но при использовании препарата существует риск возникновения таких побочных эффектов, как гипертензия, алкалоз, цианоз, чрезмерная вазоконстрикция и аритмии, но их вероятность вполне сопоставима с частотой возникновения подобных осложнений при применении монотерапии НА.

Исследование Khanna A. et al. (2017 г.) не выявило различий по 28-дневной летальности при использовании АТ II либо НА (46 и 54% соответственно,  $p=0,12$ ) [51]. В рамках проведенного исследования не планировали сравнение частоты возникновения ОПП и потребности в ЗПТ, однако было установлено, что потребность в ЗПТ была ниже в группе применения АТ II, чем в группе с плацебо [51].

Малочисленность и отсутствие сравнительных исследований с другими не адренергическими вазопрессорами в совокупности с недоказанной экономической эффективностью ограничивает применение АТ II в мировой практике. В России же препарат и вовсе не зарегистрирован.

## Препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом

**Метиленовый синий** — водорастворимый краситель, который ингибирует образование синтаз NO и гуанилатциклазы [86], что

## Conclusion

The high effectiveness of norepinephrine, its positive hemodynamic effects make the drug under discussion, in many ways, a universal remedy for the relief of septic shock. However, refractory shock may require the introduction of high doses of norepinephrine, which will inevitably lead to an increased risk of norepinephrine — mediated adverse reactions. The combined use of adrenergic and nonadrenergic drugs for the relief of refractory septic shock, and especially V-receptor ligands, is designed to prevent these complications. In Russia, the only drug approved for clinical use of the non-catecholamine series is the V-positive drug, terlipressin. However, to date, there are no clear recommendations on the use of terlipressin in septic shock, which limits its use in clinical practice.

ограничивает гиперпродукцию NO тем самым способствует повышению тонуса сосудов при септическом шоке. Препарат имеет короткий период полувыведения, поэтому его введение осуществляется в виде непрерывной инфузии.

Применение метиленового синего при септическом шоке приводит к увеличению системного сосудистого сопротивления и повышению АДср [87]. Использование препарата как второго вазопрессорного агента позволяет снизить дозу вводимого НА, что снижает риск НА опосредованных неблагоприятных эффектов [88]. Введение метиленового синего сопряжено с опасностью чрезмерного подавления NO-синтаз, что может приводить к снижению сердечного выброса и увеличению летальности у пациентов с септическим шоком [29].

Эффективность метиленового синего в настоящей момент не доказана, а влияние на летальность малоизучено, что ограничивает широкое применение препарата при рефрактерном септическом шоке. Кроме того, несмотря на проводимые в мире исследования и потенциально полезные свойства препарата, его применение на территории России не разрешено.

**Глюкокортикоидная терапия** является методом лечения шока с недоказанной эффективностью, влияние препаратов этой группы на летальность неоднозначно.

Введение гидрокортизона не сопровождается прямыми вазопрессорными или инотропными эффектами, но приводит к более быстрому разрешению шока. Гидрокортизон увеличивает «отзывчивость» адренергических рецепторов [29], подавляет чрезмерную провоспалительную реакцию [89], снижает продукцию NO, тем самым уменьшает степень вазодилатации и увеличивает продукцию АТ II [86]. Оптимальные сроки начала глюкокортикоидной терапии остаются неизвестными, но

вопрос о необходимости данной терапии актуален для пациентов, получающих 2 и более вазопрессорных препарата [2]. Рекомендуемые дозы гидрокортизона при рефрактерном септическом шоке составляют 100 мг каждые 8 часов или 50 мг каждые 6 часов, возможно также введение препарат в виде непрерывной инфузии в дозе 200 мг/сутки [2].

## Заключение

Высокая эффективность НА, его положительные гемодинамические эффекты делают этот препарат, во многом, универсальным средством для купирования септического шока.

## Литература

- Burgdorff A.-M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res.* 2018; 46 (4): 1303–1310. PMID: 29332515, DOI: 10.1177/0300060517743836
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochweg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I., Cordemans C., Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 361–380. PMID: 25432556, DOI: 10.5603/AIT.2014.0060
- Colling K.P., Banton K.L., Beilman G.J. Vasopressors in Sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19 (2): 202–207. PMID: 29336676, DOI: 10.1089/sur.2017.255
- Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Под редакцией академика РАН Б.Р. Гельфанда — 4-е издание, дополненное и переработанное — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2017 г. ISBN 978-5-8948-1988-4
- Lambden S., Creagh-Brown B.C., Hunt J., Summers C., Forni L.G. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care.* 2018; 22: 174–181. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1
- Ильина Я. Ю., Фот Е. В., Изотова Н. Н., Сметкин А. А., Волков Д. А., Яковенко Э. А., Чернова Т. В., Кузьков В. В., Киров М. Ю. Взаимосвязь эндотелиального гликокаликса с гемодинамикой и метаболизмом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (6): 10–19. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19
- Seddon M.D., Chowienczyk P.J., Brett S.E., Casadei B., Shah A.M. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. *Circulation.* 2008; 117 (15): 1991–1996. PMID: 18391107, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744540
- Lange M., Enkhbaatar P., Nakano Y., Traber D.L. Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective. *Front Biosci.* 2009; 14: 1979–1989. PMID: 19273179, DOI: 10.2741/3357
- Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327 (6122): 524–526. PMID: 3495737, DOI: 10.1038/327524a0
- Landry D.W., Oliver J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 588–595. DOI: 10.1056/NEJMra002709
- Riedo F.X., Munford R.S., Campbell W.B., Reisch J.S., Chien K.R., Gerard R.D. Deacylated lipopolysaccharide inhibits plasminogen activator inhibitor-1, prostacyclin, and prostaglandin E2 induction by lipopolysaccharide but not by tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol.* 1990; 144 (9): 3506–3512. PMID: 2109778
- Parkington H.C., Coleman H.A., Tare M. Prostacyclin and endothelium dependent hyperpolarization. *Pharmacol Res.* 2004; 49 (6): 509–514. PMID: 15026028, DOI: 10.1016/j.phrs.2003.11.012
- Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 1999; 79 (4): 1193–1226. PMID: 10508233, DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1193

## References

- Burgdorff A.-M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res.* 2018; 46 (4): 1303–1310. PMID: 29332515, DOI: 10.1177/0300060517743836
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochweg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I., Cordemans C., Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 361–380. PMID: 25432556, DOI: 10.5603/AIT.2014.0060
- Colling K.P., Banton K.L., Beilman G.J. Vasopressors in Sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19 (2): 202–207. PMID: 29336676, DOI: 10.1089/sur.2017.255
- Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment / Edited by academician B.R. Gelfand — 4th edition, revised and revised — Moscow: Medical Information Agency LLC. 2017 [In Russ.] ISBN 978-5-8948-1988-4
- Lambden S., Creagh-Brown B.C., Hunt J., Summers C., Forni L.G. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care.* 2018; 22: 174–181. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1
- Iliina Ya. Yu., Fot E. V., Izotova N. N., Smetkin A. A., Volkov D. A., Yakovenko E. A., Chernova T. V., Kuzkov V. V., Kirov M. Yu. The relationship of endothelial glycocalyx with hemodynamics and metabolism in patients with septic shock and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2018; 15 (6): 10–19 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19
- Seddon M.D., Chowienczyk P.J., Brett S.E., Casadei B., Shah A.M. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. *Circulation.* 2008; 117 (15): 1991–1996. PMID: 18391107, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744540
- Lange M., Enkhbaatar P., Nakano Y., Traber D.L. Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective. *Front Biosci.* 2009; 14: 1979–1989. PMID: 19273179, DOI: 10.2741/3357
- Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327 (6122): 524–526. PMID: 3495737, DOI: 10.1038/327524a0
- Landry D.W., Oliver J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 588–595. DOI: 10.1056/NEJMra002709
- Riedo F.X., Munford R.S., Campbell W.B., Reisch J.S., Chien K.R., Gerard R.D. Deacylated lipopolysaccharide inhibits plasminogen activator inhibitor-1, prostacyclin, and prostaglandin E2 induction by lipopolysaccharide but not by tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol.* 1990; 144 (9): 3506–3512. PMID: 2109778
- Parkington H.C., Coleman H.A., Tare M. Prostacyclin and endothelium dependent hyperpolarization. *Pharmacol Res.* 2004; 49 (6): 509–514. PMID: 15026028, DOI: 10.1016/j.phrs.2003.11.012
- Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 1999; 79 (4): 1193–1226. PMID: 10508233, DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1193
- Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor pep-

15. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332 (6163): 411–415. PMID: 2451132, DOI: 10.1038/332411a0
16. Luscher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000; 102 (19): 2434–2440. PMID: 11067800, DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2434
17. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 2: 32–39. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
18. Yeager M.E., Belchenko D.D., Nguyen C.M., Colvin K.L., Ivy D.D., Stenmark K.R. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 46 (1): 14–22. PMID: 21778413, DOI: 10.1165/rcmb.2010-0506OC
19. Kimmoun A., Nuy E., Aucht T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015; 19: 175–187. PMID: 25887061, DOI: 10.1186/s13054-015-0896-7
20. Russell J.A. Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (4): 226–244. PMID: 21892977, DOI: 10.1186/cc8224
21. Velissaris D., Karamouzou V., Ktenopoulos N., Pierrakos C., Karanikolas M. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015: 605–830. PMID: 26294968, DOI: 10.1155/2015/605830
22. Förstermann U., Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113 (13): 1708–1714. PMID: 16585403, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532
23. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., Hooper M.H., Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe Sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017; 151 (6): 1229–1238. PMID: 27940189, DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036
24. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N., Pacher P. Role of peroxynitrite in the cardiovascular dysfunction of septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11 (2): 196–207. PMID: 23506498, DOI: 10.2174/157016111311020009
25. Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6 (11): 917–935. PMID: 17948022, DOI: 10.1038/nrd2425
26. Koentzer J.R., Isbell T.S., Patel H.D., Benavides G.A., Dickinson D.A., Patel R.P., Darley-Usmar V.M., Lancaster J.R. Jr., Doeller J.E., Kraus D.W. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O<sub>2</sub>-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292 (4): H1953–60. PMID: 17237242, DOI: 10.1152/ajpheart.01193.2006
27. Ali M.Y., Ping C.Y., Mok Y.Y., Ling L., Whiteman M., Bhatia M., Moore P.K. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br J Pharmacol*. 2006; 149 (6): 625–634. PMID: 17016507, DOI: 10.1038/sj.bjp.0706906
28. Keung E.C., Li Q. Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in Guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest*. 1991; 88 (5): 1772–1777. PMID: 1939661, DOI: 10.1172/JCI115497
29. Levy B., Fritz C., Tahon E., Jacquot A., Aucht T., Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 52–62. PMID: 29486781, DOI: 10.1186/s13054-018-1967-3
30. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11: 139–149. PMID: 23506493, DOI: 10.2174/157016111311020004
31. Ghosh S., Liu M.S. Changes in alpha-adrenergic receptors in dog livers during endotoxic shock. *J Surg Res*. 1983; 34 (3): 239–245. PMID: 6300552, DOI: 10.1016/0022-4804(83)90066-5
32. Barrett L.K., Singer M., Clapp L.H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35: 33–40. PMID: 17133186, DOI: 10.1097/01.CCM.0000251127.45385.CD
33. Morales D., Madigan J., Cullinane S., Chen J., Heath M., Oz M., Oliver J.A., Landry D.W. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*. 1999; 100: 226–229. PMID: 10411844, DOI: 10.1161/01.cir.100.3.226
34. Spink J., Cohen J., Evans T.J. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*. 1995; 270 (49): 29541–7. PMID: 7493996, DOI: 10.1074/jbc.270.49.29541
35. Boillot A., Massol J., Maupoil V., Grelier R., Bernard B., Capellier G., Berthelot A., Barale F. Myocardial and vascular adrenergic alterations in a rat model of endotoxin shock: reversal by an antitumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody. *Crit Care Med*. 1997; 25: 504–511. PMID: 9118669, DOI: 10.1097/00003246-199703000-00021
36. Саничева Ю.Ю., Лихванцев В.В., Петровская Э.Л., Лопатин А.Ф. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. Москва: Москва; 2015. 35 с. ISBN 978-5-98511-299-3
37. Rachoin J.-S. and Dellinger R. Timing of norepinephrine in septic patients: NOT too little too late. *Crit Care*. 2014; 18 (6): 691–692. PMID: 25672524, DOI: 10.1186/s13054-014-0691-x
38. Arslantas M.K., Gul F., Kararmaz A., Sungur F., Ayanoglu H.O., Cinel I. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis. *Intensive Care Med Exp*. tide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332 (6163): 411–415. PMID: 2451132, DOI: 10.1038/332411a0
16. Luscher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000; 102 (19): 2434–2440. PMID: 11067800, DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2434
17. Илина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 2: 32–39 [In Russ.] DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
18. Yeager M.E., Belchenko D.D., Nguyen C.M., Colvin K.L., Ivy D.D., Stenmark K.R. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 46 (1): 14–22. PMID: 21778413, DOI: 10.1165/rcmb.2010-0506OC
19. Kimmoun A., Nuy E., Aucht T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015; 19: 175–187. PMID: 25887061, DOI: 10.1186/s13054-015-0896-7
20. Russell J.A. Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (4): 226–244. PMID: 21892977, DOI: 10.1186/cc8224
21. Velissaris D., Karamouzou V., Ktenopoulos N., Pierrakos C., Karanikolas M. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015: 605–830. PMID: 26294968, DOI: 10.1155/2015/605830
22. Förstermann U., Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113 (13): 1708–1714. PMID: 16585403, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532
23. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., Hooper M.H., Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe Sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017; 151 (6): 1229–1238. PMID: 27940189, DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036
24. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N., Pacher P. Role of peroxynitrite in the cardiovascular dysfunction of septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11 (2): 196–207. PMID: 23506498, DOI: 10.2174/157016111311020009
25. Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6 (11): 917–935. PMID: 17948022, DOI: 10.1038/nrd2425
26. Koentzer J.R., Isbell T.S., Patel H.D., Benavides G.A., Dickinson D.A., Patel R.P., Darley-Usmar V.M., Lancaster J.R. Jr., Doeller J.E., Kraus D.W. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O<sub>2</sub>-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292 (4): H1953–60. PMID: 17237242, DOI: 10.1152/ajpheart.01193.2006
27. Ali M.Y., Ping C.Y., Mok Y.Y., Ling L., Whiteman M., Bhatia M., Moore P.K. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br J Pharmacol*. 2006; 149 (6): 625–634. PMID: 17016507, DOI: 10.1038/sj.bjp.0706906
28. Keung E.C., Li Q. Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in Guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest*. 1991; 88 (5): 1772–1777. PMID: 1939661, DOI: 10.1172/JCI115497
29. Levy B., Fritz C., Tahon E., Jacquot A., Aucht T., Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 52–62. PMID: 29486781, DOI: 10.1186/s13054-018-1967-3
30. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11: 139–149. PMID: 23506493, DOI: 10.2174/157016111311020004
31. Ghosh S., Liu M.S. Changes in alpha-adrenergic receptors in dog livers during endotoxic shock. *J Surg Res*. 1983; 34 (3): 239–245. PMID: 6300552, DOI: 10.1016/0022-4804(83)90066-5
32. Barrett L.K., Singer M., Clapp L.H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35: 33–40. PMID: 17133186, DOI: 10.1097/01.CCM.0000251127.45385.CD
33. Morales D., Madigan J., Cullinane S., Chen J., Heath M., Oz M., Oliver J.A., Landry D.W. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*. 1999; 100: 226–229. PMID: 10411844, DOI: 10.1161/01.cir.100.3.226
34. Spink J., Cohen J., Evans T.J. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*. 1995; 270 (49): 29541–7. PMID: 7493996, DOI: 10.1074/jbc.270.49.29541
35. Boillot A., Massol J., Maupoil V., Grelier R., Bernard B., Capellier G., Berthelot A., Barale F. Myocardial and vascular adrenergic alterations in a rat model of endotoxin shock: reversal by an antitumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody. *Crit Care Med*. 1997; 25: 504–511. PMID: 9118669, DOI: 10.1097/00003246-199703000-00021
36. Саничева Ю.Ю., Лихванцев В.В., Петровская Э.Л., Лопатин А.Ф. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. Москва: Москва; 2015. 35 p [In Russ.] ISBN 978-5-98511-299-3
37. Rachoin J.-S. and Dellinger R. Timing of norepinephrine in septic patients: NOT too little too late. *Crit Care*. 2014; 18 (6): 691–692. PMID: 25672524, DOI: 10.1186/s13054-014-0691-x
38. Arslantas M.K., Gul F., Kararmaz A., Sungur F., Ayanoglu H.O., Cinel I. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2015; 3 (1): A417–418. PMID: PMC4798466, DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A417-418
39. Dubin A., Lattanzio B., Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine — from healthy subjects to septic shock patients. *Rev*

- 2015; 3 (1): A417–418. PMID: PMC4798466, DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A417-418
39. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine — from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; 29 (4): 490–498. PMID: 29340539, DOI: 10.5935/0103-507X.20170068
  40. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0129305. PMID: 26237037, DOI: 10.1371/journal.pone.0129305
  41. Myburgh J.A, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (12): 2226–2234. PMID: 18654759, DOI 10.1007/s00134-008-1219-0.
  42. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, Hou P.C. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1047–1059. PMID: 26203253, DOI: 10.2147/TCRM.S80060
  43. Nagendran M, Maruthappu M, Gordon A.C, Gurusamy K.S. Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: A network meta-analysis. *J Intensive Care Soc*. 2016; 17 (2): 136–145. PMID: 28979478, DOI: 10.1177/1751143715620203
  44. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J.L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362 (9): 779–789. PMID: 20200382, DOI: 10.1056/NEJMoa0907118
  45. Galley H.F. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet*. 2000; 356 (9248): 2112–2113. PMID: 11191531, DOI: 10.1016/S0140-6736 (00)03484-X
  46. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J.L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012; 40 (3): 725–730. PMID: 22036860, DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee
  47. Stratton L, Berlin D.A, Arbo J.A. Vasopressors and Inotropes in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017; 35 (1): 75–91. PMID: 27908339, DOI: 10.1016/j.emc.2016.09.005.
  48. Jain G, Singh D.K. Comparison of phenylephrine and norepinephrine in the management of dopamine-resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2010; 14 (1): 29–34. PMID: 20606906, DOI: 10.4103/0972-5229.63033.
  49. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Громова Е.Г. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. Москва: ИД «АБНпресс». 2018: 416 с. ISBN 978-5-903018-55-0
  50. Beurton A, Ducrocq N, Aucht T, Joineau-Groubatch F, Falanga A, Kimmoun A, Girerd N, Fay R, Vanhuysse F, Tran N, Levy B. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. *Shock*. 2016; 46 (2): 214–218. PMID: 26849625, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000579
  51. Khanna A, English S.W, Wang X.S, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse L.W, Altaaweel L, Albertson T.E, Mackey C, McCurdy M.T, Boldt D.W, Chock S, Young P.J, Krell K, Wunderink R.G, Ostermann M, Murugan R, Gong M.N, Panwar R, Hästbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson B.T, Bellomo R, Jensen J, Kroll S, Chawla L.S, Tidmarsh G.F, Deane A.M. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017; 377 (5): 419–430. PMID: 28528561, DOI: 10.1056/NEJMoa1704154
  52. Bassi E, Park M, Azevedo L.C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013; 2013: 654–708. PMID: 24151551, DOI: 10.1155/2013/654708
  53. Jentzer J.C, Coons J.C, Link C.B, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20 (3): 249–260. PMID: 25432872, DOI: 10.1177/1074248414559838
  54. Aucht T, Regnier M.-A, Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 43–51. PMID: 28425079, DOI: 10.1186/s13613-017-0261-x
  55. Shin J.Y, Roh S.G, Lee K.M, Yang K.M. Ischemic Necrosis of Upper Lip, and All Fingers and Toes After Norepinephrine Use. *J Craniofac Surg*. 2016; 27 (2): 453–454. PMID: 26854781, DOI: 10.1097/SCS.0000000000002463.
  56. Cox J, Roche S. Vasopressors and development of pressure ulcers in adult critical care patients. *Am J Crit Care*. 2015; 24 (6): 501–510. PMID: 26523008, DOI: 10.4037/ajcc2015123
  57. Medina-Concepción A, del Cristo Acosta-Ramos M, Pérez-García I, García-Díaz A, Plasencia-Hernández C, Díaz-Melián A, Jiménez-Sosa A. Effect of infused norepinephrine dosage on pressure ulcers in perianesthesia care unit patients: a pilot study. *J Perianesth Nurs*. 2011; 26 (1): 25–34. PMID: 21276546, DOI: 10.1016/j.jopan.2010.11.002
  58. Theaker C, Mannan M, Ives N, Soni N. Risk factors for pressure sores in the critically ill. *Anaesthesia*. 2000; 55 (3): 221–224. PMID: 10671839, DOI: 10.1046/j.1365-2044.2000.01216.x
  59. Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, Ohta Y, Morimoto T. Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care*. 2018; 6: 12–18. PMID: 29497535, DOI: 10.1186/s40560-018-0280-1
  60. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Meysignac B, Vigne C, Zieleskiewicz L, Leone M. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock*. 2015; 44 (4): 305–309. PMID: 26125087, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000426.
  61. Jenkins C.R, Gomersall C.D, Leung P, Joynt G.M. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. *Bras Ter Intensiva*. 2017; 29 (4): 490–498. PMID: 29340539, DOI: 10.5935/0103-507X.20170068
  40. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0129305. PMID: 26237037, DOI: 10.1371/journal.pone.0129305
  41. Myburgh J.A, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (12): 2226–2234. PMID: 18654759, DOI 10.1007/s00134-008-1219-0.
  42. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, Hou P.C. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1047–1059. PMID: 26203253, DOI: 10.2147/TCRM.S80060
  43. Nagendran M, Maruthappu M, Gordon A.C, Gurusamy K.S. Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: A network meta-analysis. *J Intensive Care Soc*. 2016; 17 (2): 136–145. PMID: 28979478, DOI: 10.1177/1751143715620203
  44. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J.L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362 (9): 779–789. PMID: 20200382, DOI: 10.1056/NEJMoa0907118
  45. Galley H.F. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet*. 2000; 356 (9248): 2112–2113. PMID: 11191531, DOI: 10.1016/S0140-6736 (00)03484-X
  46. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J.L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012; 40 (3): 725–730. PMID: 22036860, DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee
  47. Stratton L, Berlin D.A, Arbo J.A. Vasopressors and Inotropes in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017; 35 (1): 75–91. PMID: 27908339, DOI: 10.1016/j.emc.2016.09.005.
  48. Jain G, Singh D.K. Comparison of phenylephrine and norepinephrine in the management of dopamine-resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2010; 14 (1): 29–34. PMID: 20606906, DOI: 10.4103/0972-5229.63033.
  49. Dmitrieva N.V., Petuhova I.N., Gromova E.G. Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment. Moscow: Publishing House ABVpress. 2018: 416p [In Russ.]. ISBN 978-5-903018-55-0
  50. Beurton A, Ducrocq N, Aucht T, Joineau-Groubatch F, Falanga A, Kimmoun A, Girerd N, Fay R, Vanhuysse F, Tran N, Levy B. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. *Shock*. 2016; 46 (2): 214–218. PMID: 26849625, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000579
  51. Khanna A, English S.W, Wang X.S, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse L.W, Altaaweel L, Albertson T.E, Mackey C, McCurdy M.T, Boldt D.W, Chock S, Young P.J, Krell K, Wunderink R.G, Ostermann M, Murugan R, Gong M.N, Panwar R, Hästbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson B.T, Bellomo R, Jensen J, Kroll S, Chawla L.S, Tidmarsh G.F, Deane A.M. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017; 377 (5): 419–430. PMID: 28528561, DOI: 10.1056/NEJMoa1704154
  52. Bassi E, Park M, Azevedo L.C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013; 2013: 654–708. PMID: 24151551, DOI: 10.1155/2013/654708
  53. Jentzer J.C, Coons J.C, Link C.B, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20 (3): 249–260. PMID: 25432872, DOI: 10.1177/1074248414559838
  54. Aucht T, Regnier M.-A, Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 43–51. PMID: 28425079, DOI: 10.1186/s13613-017-0261-x
  55. Shin J.Y, Roh S.G, Lee K.M, Yang K.M. Ischemic Necrosis of Upper Lip, and All Fingers and Toes After Norepinephrine Use. *J Craniofac Surg*. 2016; 27 (2): 453–454. PMID: 26854781, DOI: 10.1097/SCS.0000000000002463.
  56. Cox J, Roche S. Vasopressors and development of pressure ulcers in adult critical care patients. *Am J Crit Care*. 2015; 24 (6): 501–510. PMID: 26523008, DOI: 10.4037/ajcc2015123
  57. Medina-Concepción A, del Cristo Acosta-Ramos M, Pérez-García I, García-Díaz A, Plasencia-Hernández C, Díaz-Melián A, Jiménez-Sosa A. Effect of infused norepinephrine dosage on pressure ulcers in perianesthesia care unit patients: a pilot study. *J Perianesth Nurs*. 2011; 26 (1): 25–34. PMID: 21276546, DOI: 10.1016/j.jopan.2010.11.002
  58. Theaker C, Mannan M, Ives N, Soni N. Risk factors for pressure sores in the critically ill. *Anaesthesia*. 2000; 55 (3): 221–224. PMID: 10671839, DOI: 10.1046/j.1365-2044.2000.01216.x
  59. Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, Ohta Y, Morimoto T. Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care*. 2018; 6: 12–18. PMID: 29497535, DOI: 10.1186/s40560-018-0280-1
  61. Jenkins C.R, Gomersall C.D, Leung P, Joynt G.M. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study.

- too long. *Shock*. 2015; 44 (4): 305–309. PMID: 26125087, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000426.
61. Jenkins C.R., Gomersall C.D., Leung P., Joynt G.M. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2009; 37 (2): 286–289. PMID: 19400494, DOI: 10.1177/0310057X0903700212.
  62. Wu J.Y., Stollings J.L., Wheeler A.P., Semler M.W., Rice T.W. Efficacy and Outcomes After Vasopressin Guideline Implementation in Septic Shock. *Ann Pharmacother*. 2017; 51 (1) 13–20. PMID: 27630192, DOI: 10.1177/1060028016669163
  63. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Раутбарт С. А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (2): 6–15. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
  64. Enrico C., Kanoore Edul V.S., Vazquez A.R., Pein M.C., Pérez de la Hoz R.A., Ince C., Dubin A. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2012; 27 (6): 630–638. PMID: 23084135, DOI: 10.1016/j.jccr.2012.08.002
  65. Sato R., Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care*. 2015; 3: 48–54. PMID: 26566443, DOI: 10.1186/s40560-015-0112-5
  66. Marks J.A., Pascual J.L. Selepressin in septic shock: sharpening the VASST effects of vasopressin? *Crit Care Med*. 2014; 42 (7): 1747–1748. PMID: 24933060, DOI: 10.1097/CCM.0000000000000420.
  67. Russell J.A., Fjell C., Hsu J.L., Lee T., Boyd J., Thair S., Singer J., Patterson A.J., Walley K.R. Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 356–364. PMID: 23796235, DOI: 10.1164/rccm.201302-0355OC
  68. Dünser M.W., Mayr A.J., Tür A., Pajk W., Barbara F., Knotzer H., Ulmer H., Hasibeder W.R. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003; 31 (5): 1394–1398. PMID: 12771608, DOI: 10.1097/01.CCM.0000059722.94182.79.
  69. Patel B.M., Chittock D.R., Russell J.A., Walley K.R. Beneficial affects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002; 96 (3): 576–582. PMID: 11873030, DOI: 10.1097/0000542-200203000-00011
  70. Xiao X., Zhang J., Wang Y., Zhou J., Zhu Y., Jiang D., Liu L., Li T. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J Surg Res*. 2016; 200 (1): 274–282. PMID: 26253455, DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.016
  71. Bihari S., Prakash S., Bersten A. Low-dose vasopressin in addition to noradrenaline may lead to faster resolution of organ failure in patients with severe sepsis/septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2014; 42 (2): 671–674. PMID: 25233186
  72. Hammond D.A., Ficek O.A., Painter J.T., McCain K., Cullen J., Brotherton A.L., Kakkera K., Chopra D., Meena N. Prospective, open-label trial of early, concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (5): 531–538. PMID: 29600824, DOI: 10.1002/phar.2105.
  73. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S., Lange M., Orecchioni A., Cecchini V., Bachetoni A., D'Alessandro M., Van Aken H., Pietropaoli P., Westphal M. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009; 13 (4): R130–143. PMID: 19664253, DOI: 10.1186/cc7990
  74. Zhou F.H., Song Q. Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil Med Res*. 2014; 1: 6–12. PMID: 25722864, DOI: 10.1186/2054-9369-1-6
  75. Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Gordon A.C., Hebert P.C., Cooper D.J., Holmes C.L., Mehta S., Granton J.T., Storms M.M., Cook D.J., Presneill J.J., Ayers D. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358 (9): 877–887. PMID: 18305265, DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
  76. O'Brien A., Clapp L., Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*. 2002; 359 (9313): 1209–1210. PMID: 11955542, DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08225-9
  77. Svoboda P., Scheer P., Kantorova I., Doubek J., Dudra J., Radvan M., Radvanova J. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock. *Hepato-gastroenterology*. 2012; 59 (116): 1043–1047. PMID: 22580654, DOI: 10.5754/hge10550
  78. Asfar P., Hauser B., Ivanyi Z., Ehrmann U., Kick J., Albicini M., Vogt J., Wachter U., Bruckner U.B., Radermacher P., Bracht H. Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med*. 2005; 33 (2): 373–380. PMID: 15699842, DOI: 10.1097/01.ccm.0000152253.45901.fb
  79. Morelli A., Donati A., Ertmer C., Rehberg S., Kampmeier T., Orecchioni A., Di Russo A., D'Egidio A., Landoni G., Lombrano M.R., Botticelli L., Valentini A., Zangrillo A., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of vasopressinergic receptor agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (5): R217–226. PMID: 21929764, DOI: 10.1186/cc10453
  80. Choudhury A., Kedarisetty C.K., Vashishtha C., Saini D., Kumar S., Maiwall R., Sharma M.K., Bhadoria A.S., Kumar G., Joshi Y.K., Sarin S.K. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int*. 2017; 37 (4): 552–561. PMID: 27633962, DOI: 10.1111/liv.13252.
  81. Morelli A., Ertmer C., Lange M., Dünser M., Rehberg S., Van Aken H., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth*. 2008; 100 (4): 494–503. PMID: 18308741, DOI: 10.1093/bja/aen017
  82. Wu J.Y., Stollings J.L., Wheeler A.P., Semler M.W., Rice T.W. Efficacy and Outcomes After Vasopressin Guideline Implementation in Septic Shock. *Ann Pharmacother*. 2017; 51 (1) 13–20. PMID: 27630192, DOI: 10.1177/1060028016669163
  63. Kozlov I. A., Tyurin I. N., Rautbart S. A. Early hemodynamic predictors of fatal outcome of abdominal sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 15 (2): 6–15 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
  64. Enrico C., Kanoore Edul V.S., Vazquez A.R., Pein M.C., Pérez de la Hoz R.A., Ince C., Dubin A. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2012; 27 (6): 630–638. PMID: 23084135, DOI: 10.1016/j.jccr.2012.08.002
  65. Sato R., Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care*. 2015; 3: 48–54. PMID: 26566443, DOI: 10.1186/s40560-015-0112-5
  66. Marks J.A., Pascual J.L. Selepressin in septic shock: sharpening the VASST effects of vasopressin? *Crit Care Med*. 2014; 42 (7): 1747–1748. PMID: 24933060, DOI: 10.1097/CCM.0000000000000420.
  67. Russell J.A., Fjell C., Hsu J.L., Lee T., Boyd J., Thair S., Singer J., Patterson A.J., Walley K.R. Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 356–364. PMID: 23796235, DOI: 10.1164/rccm.201302-0355OC
  68. Dünser M.W., Mayr A.J., Tür A., Pajk W., Barbara F., Knotzer H., Ulmer H., Hasibeder W.R. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003; 31 (5): 1394–1398. PMID: 12771608, DOI: 10.1097/01.CCM.0000059722.94182.79.
  69. Patel B.M., Chittock D.R., Russell J.A., Walley K.R. Beneficial affects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002; 96 (3): 576–582. PMID: 11873030, DOI: 10.1097/0000542-200203000-00011
  70. Xiao X., Zhang J., Wang Y., Zhou J., Zhu Y., Jiang D., Liu L., Li T. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J Surg Res*. 2016; 200 (1): 274–282. PMID: 26253455, DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.016
  71. Bihari S., Prakash S., Bersten A. Low-dose vasopressin in addition to noradrenaline may lead to faster resolution of organ failure in patients with severe sepsis/septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2014; 42 (2): 671–674. PMID: 25233186
  72. Hammond D.A., Ficek O.A., Painter J.T., McCain K., Cullen J., Brotherton A.L., Kakkera K., Chopra D., Meena N. Prospective, open-label trial of early, concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (5): 531–538. PMID: 29600824, DOI: 10.1002/phar.2105.
  73. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S., Lange M., Orecchioni A., Cecchini V., Bachetoni A., D'Alessandro M., Van Aken H., Pietropaoli P., Westphal M. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009; 13 (4): R130–143. PMID: 19664253, DOI: 10.1186/cc7990
  74. Zhou F.H., Song Q. Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil Med Res*. 2014; 1: 6–12. PMID: 25722864, DOI: 10.1186/2054-9369-1-6
  75. Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Gordon A.C., Hebert P.C., Cooper D.J., Holmes C.L., Mehta S., Granton J.T., Storms M.M., Cook D.J., Presneill J.J., Ayers D. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358 (9): 877–887. PMID: 18305265, DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
  76. O'Brien A., Clapp L., Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*. 2002; 359 (9313): 1209–1210. PMID: 11955542, DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08225-9
  77. Svoboda P., Scheer P., Kantorova I., Doubek J., Dudra J., Radvan M., Radvanova J. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock. *Hepato-gastroenterology*. 2012; 59 (116): 1043–1047. PMID: 22580654, DOI: 10.5754/hge10550
  78. Asfar P., Hauser B., Ivanyi Z., Ehrmann U., Kick J., Albicini M., Vogt J., Wachter U., Bruckner U.B., Radermacher P., Bracht H. Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med*. 2005; 33 (2): 373–380. PMID: 15699842, DOI: 10.1097/01.ccm.0000152253.45901.fb
  79. Morelli A., Donati A., Ertmer C., Rehberg S., Kampmeier T., Orecchioni A., Di Russo A., D'Egidio A., Landoni G., Lombrano M.R., Botticelli L., Valentini A., Zangrillo A., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of vasopressinergic receptor agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (5): R217–226. PMID: 21929764, DOI: 10.1186/cc10453
  80. Choudhury A., Kedarisetty C.K., Vashishtha C., Saini D., Kumar S., Maiwall R., Sharma M.K., Bhadoria A.S., Kumar G., Joshi Y.K., Sarin S.K. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int*. 2017; 37 (4): 552–561. PMID: 27633962, DOI: 10.1111/liv.13252.
  81. Morelli A., Ertmer C., Lange M., Dünser M., Rehberg S., Van Aken H., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth*. 2008; 100 (4): 494–503. PMID: 18308741, DOI: 10.1093/bja/aen017

81. Morelli A, Ertmer C., Lange M., Dunser M., Rehberg S., Van Aken H., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth.* 2008; 100 (4): 494–503. PMID: 18308741, DOI: 10.1093/bja/aen017
82. Zhu Y., Huang H., Xi X., Du B. Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study. *Journal of Intensive Care.* 2019; 7: 16–24. DOI: 10.1186/s40560-019-0369-1
83. Russell J.A., Vincent J.L., Kjolbye A.L., Olsson H., Blemings O., Spapen H., Carl P., Laterre P.-F., Grundermar L. Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 213–222. PMID: 28807037. DOI: 10.1186/s13054-017-1798-7.
84. Gutteling J., Armand R.J. Girbes. Vasoactive medication and RCTs: an impossible marriage. *ICU Management & Practice.* 2018; 18 (3): 164–170.
85. Chawla L.S., Busse L., Brasha-Mitchell E., Davison D., Honig J., Alotaibi Z., Seneff M.G. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care.* 2014; 18 (5): 534–542. PMID: 25286986, DOI: 10.1186/s13054-014-0534-9
86. Jentzer J.C., Vallabhajosyula S., Khanna A.K., Chawla L.S., Busse L.W., Kashani K.B. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest.* 2018; 154 (2): 416–426 PMID: 29329694, DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.021.
87. Kwok E.S., Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med.* 2006; 21: 359–363. PMID: 17095500, DOI: 10.1177/0885066606290671
88. Kirov M.Y., Evgenov O.V., Evgenov N.V., Egorina E.M., Sovershaev M.A., Sveinbjörnsson B., Nedashkovsky E.V., Bjertnaes L.J. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1860–1867. PMID: 11588440, DOI: 10.1097/00003246-200110000-00002
89. Волков В.Е., Волков С.В. Роль глюкокортикоидных гормонов и вазопрессоров в комплексной терапии септического шока. *Acta medica Eurasica.* 2018; 4: 1–8
82. Zhu Y., Huang H., Xi X., Du B. Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study. *Journal of Intensive Care.* 2019; 7: 16–24. DOI: 10.1186/s40560-019-0369-1
83. Russell J.A., Vincent J.L., Kjolbye A.L., Olsson H., Blemings O., Spapen H., Carl P., Laterre P.-F., Grundermar L. Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 213–222. PMID: 28807037. DOI: 10.1186/s13054-017-1798-7.
84. Gutteling J., Armand R.J. Girbes. Vasoactive medication and RCTs: an impossible marriage. *ICU Management & Practice.* 2018; 18 (3): 164–170.
85. Chawla L.S., Busse L., Brasha-Mitchell E., Davison D., Honig J., Alotaibi Z., Seneff M.G. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care.* 2014; 18 (5): 534–542. PMID: 25286986, DOI: 10.1186/s13054-014-0534-9
86. Jentzer J.C., Vallabhajosyula S., Khanna A.K., Chawla L.S., Busse L.W., Kashani K.B. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest.* 2018; 154 (2): 416–426 PMID: 29329694, DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.021.
87. Kwok E.S., Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med.* 2006; 21: 359–363. PMID: 17095500, DOI: 10.1177/0885066606290671
88. Kirov M.Y., Evgenov O.V., Evgenov N.V., Egorina E.M., Sovershaev M.A., Sveinbjörnsson B., Nedashkovsky E.V., Bjertnaes L.J. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1860–1867. PMID: 11588440, DOI: 10.1097/00003246-200110000-00002
89. Volkov V.E., Volkov S.V. The role of glucocorticoid hormones and vasopressors in the treatment of septic shock. *Acta medica Eurasica.* 2018; 4: 1–8 [In Russ.]

Received 23.11.19

Поступила 23.11.19