

## Применение инотропных препаратов и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор)

Алессандро Беллетти<sup>1\*</sup>, Мария Луиза Аццолини<sup>1</sup>, Лука Балдетти<sup>2</sup>, Джованни Ландони<sup>1,3</sup>, Анналиса Франко<sup>1</sup>, Альберто Дзангрилло<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Научно-исследовательский институт San Raffaele, Италия, 20132, Милан, Виа Олжигитина, д. 60

<sup>2</sup> Отделение коронарной терапии, отделение кардиологии, Научно-исследовательский институт San Raffaele, Италия, 20132, Милан, Виа Олжигитина, д. 60

<sup>3</sup> Медицинская школа, Университет Vita-Salute San Raffaele, Италия, 20132, Милан, Виа Олжигитина, д. 58

**Для цитирования:** А. Беллетти, М. Л. Аццолини, Л. Балдетти, Дж. Ландони, Анналиса Франко, А. Дзангрилло. Применение инотропных препаратов и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 60–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-60-77> [На русск. и англ.]

### Резюме

Пациентам в критическом состоянии, а также при проведении крупных хирургических операций часто требуется введение инотропных препаратов и вазопрессоров. На сегодняшний день применяются препараты с подобным эффектом, принадлежащие к нескольким группам, среди которых катехоламины, ингибиторы фосфодиэстеразы-3, вазопрессин и его аналоги, а также сенсibiliзаторы кальция.

В представленном обзоре рассматриваются современные данные и, особенно, последние рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), посвященные использованию инотропных препаратов у пациентов в периоперационном периоде и в крайне тяжелом состоянии.

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

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

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

**Заключение.** Будущие исследования должны определить безопасность, эффективность и экономическую целесообразность приоритетного применения МПК по сравнению с инотропными препаратами у пациентов с острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

**Ключевые слова:** управление гемодинамикой; инотропные препараты; вазопрессоры; катехоламины; шок; интенсивная терапия; летальность

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Алессандро Беллетти  
E-mail: [belletti.alessandro@hsr.it](mailto:belletti.alessandro@hsr.it)

Correspondence to:

Alessandro Belletti  
E-mail: [belletti.alessandro@hsr.it](mailto:belletti.alessandro@hsr.it)

# Inotropes and Vasopressors Use in Critical Care and Perioperative Medicine: Evidence-Based Approach (Review)

Alessandro Belletti<sup>1\*</sup>, Maria Luisa Azzolini<sup>1</sup>, Luca Baldetti<sup>2</sup>, Giovanni Landoni<sup>1,3</sup>, Annalisa Franco<sup>1</sup>, Alberto Zangrillo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

<sup>2</sup> Coronary Care Unit, Department of Cardiology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

<sup>3</sup> School of Medicine, Vita-Salute San Raffaele University, 58 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

## Summary

Inotropes and vasopressors are frequently required in critically ill patients and in patients undergoing major surgery. Several molecules are currently available, including catecholamines, phosphodiesterase-3 inhibitors, vasopressin and its analogues, and calcium sensitizers.

We will review current evidence on inotropes use in perioperative and critically ill patients, with focus on most recent randomized controlled trials (RCTs).

Despite being widely used in anesthesia and intensive care, evidences on safety and efficacy of inotropes are scarce. Data from observational studies suggest that inotropes administration may increase mortality in cardiac surgery, acute heart failure, and cardiogenic shock patients. However, randomized controlled trials did not confirm these findings in acute care settings.

Epinephrine has been associated with increased mortality especially in cardiogenic shock, but randomized trials failed to show evidence of increased mortality associated with epinephrine use. Norepinephrine has been traditionally considered contraindicated in patients with ventricular dysfunction, but recent trials suggested hemodynamic effects similar to epinephrine in patients with cardiogenic shock. Dopamine has no additional advantages over norepinephrine and increases the risk of tachyarrhythmias and may increase mortality in cardiogenic shock. Phosphodiesterase-3 (PDE-3) inhibitors are equivalent to catecholamines in terms of major outcomes. Levosimendan is the most investigated inotrope of the last 30 years, but despite promising early studies, high-quality multicenter RCTs repeatedly failed to show any superiority over available agents. There is no high-quality RCT clearly demonstrating superiority of one agent over another. In summary, current evidence suggest that the choice of inotrope is unlikely to affect outcome, as long as the target hemodynamic goals are achieved.

Finally, in recent years, mechanical circulatory support (MCS) has become increasingly popular. Thanks to improvement in technology, the safety and biocompatibility of devices are constantly growing. MCS devices have theoretical advantages over inotropes, but their use is limited by costs, availability, and invasiveness.

**Conclusion.** Future studies should investigate safety, efficacy, and cost-effectiveness of primary MCS versus primary inotropes in patients with acute cardiovascular failure.

**Keywords:** *hemodynamic management; inotropes; vasopressors; catecholamines; shock; intensive care; mortality*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.ru](http://www.reanimatology.ru)

## Введение

Известно, что снижение сердечного выброса (СВ) связано с повышенным риском нарушения функции органов и увеличением продолжительности госпитализации и летальности как при критических состояниях, так и в послеоперационном периоде [1–5]. В более широком смысле, невозможность удовлетворения потребности в кислороде считается основной причиной, лежащей в основе развития полиорганной недостаточности и летальности [6].

Сердечный выброс является ключевым фактором, определяющим доставку кислорода. Если работа сердца не способна обеспечить достаточный уровень СВ для поддержания метаболических потребностей тканей, для улучшения сократительной функции сердца и, следовательно, восстановления и поддержания адекватной доставки кислорода применяется введение инотропных препаратов [7, 8].

Препараты данной группы хорошо известны каждому врачу, оказывающему помощь пациентам с нарушениями работы сердечно-сосудистой системы. К последним относят пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, лиц, перенесших кардиохирургические операции, а также больных с септическим шоком, тяжелыми травмами или перенесших некардиологические операции высокого риска. В целом, любой тяжелообольной пациент может нуждаться в той или иной степени инотропной поддержки.

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

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

Препарат	Фармакологические свойства	Основные теоретические гемодинамические эффекты				
		СВ/СИ	ССС	ДЗЛК	СрАД	ЧСС
Допамин (>4 мкг/кг/мин)	$\beta_1$ -агонист $\approx$ $\alpha$ -агонист > $\beta_2$ -агонист	↑	↑	↑	↑	↑↑
Добутамин	$\beta_1$ -агонист > $\beta_2$ -агонист >> $\alpha$ -агонист	↑↑	↔↓	↔↓	↑↔↓	↑
Норэпинефрин	$\alpha$ -агонист > $\beta_1$ -агонист >> $\beta_2$ -агонист	↑↓	↑↑	↑	↑↑	↑↔
Эпинефрин	$\beta_1$ -агонист $\geq$ $\alpha$ -агонист $\geq$ $\beta_2$ -агонист	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑
Милринон/ Эноксимон	Ингибитор ФДЭ-3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↔	↑↔
Левосимендан	Повышение чувствительности кальциевых каналов + Ингибитор ФДЭ-3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↔	↑↔
Дигоксин	Ингибитор $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы	↔↑	↔	↔↓	↔↑	↓
Вазопрессин	Агонист рецепторов вазопрессина V1 и V2	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓
Терлипрессин	Селективный длительный агонист рецепторов вазопрессина V1	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓
Ангиотензин II	Агонист ангиотензиновых рецепторов	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓

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

фективность, согласно современным критериям, никогда официально не проверялись.

Цель обзора — обобщить современные данные об использовании инотропных препаратов и вазопрессоров у тяжелобольных пациентов.

### Гемодинамические и побочные эффекты инотропных средств

Любой инотропный препарат в той или иной степени способен повышать сократимость сердца и СВ. Влияние инотропов на сосудистый тонус варьируется, причем некоторые средства из этой группы одновременно обладают вазоконстрикторными свойствами (так называемые «иноконстрикторы» или «инопрессоры»), а некоторые — вазодилатирующими («инодилаторы»). В результате чистое влияние препарата на среднее артериальное давление (СрАД) весьма изменчиво и трудно предсказуемо еще и потому, что оно зависит от «объемного статуса» пациента. Чистые вазоконстрикторы обычно повышают среднее артериальное давление, в то время как их влияние на СВ непостоянно, зависит от исходной функции миокарда и косвенного действия на частоту сердечных сокращений. Хотя обычно они снижают СВ, повышая при этом СрАД [9, 10]. Список наиболее часто используемых подобных препаратов и их гемодинамические эффекты представили в табл. 1 [8, 11–16].

Несмотря на доказанные положительные гемодинамические эффекты, инотропы обладают и некоторыми нежелательными свойствами. Наиболее часто описываются тахикардия, желудочковые и наджелудочковые аритмии, и (за исключением левосимендана [17, 18]) увеличение потребления кислорода миокардом [7, 19, 20]. Кроме того, инодилаторы могут вызывать тяжелую гипотензию [18, 19], а иноконстрикторы — ишемию конечностей и брыжейки [21].

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

### Современные данные в контексте клинических ситуаций

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

В последнее время некоторые авторы высказывают опасения относительно безопасности инотропов и в «острых» клинических ситуациях.

По данным нескольких обсервационных исследований и клинических регистров, была выявлена связь между применением инотропов и летальности у пациентов с острой сердечной недостаточностью [33–39]. Кроме того, в некоторых мета-анализах была отмечена тенденция к увеличению летальности при применении

## Септический шок

катехоламинов у пациентов с сердечной недостаточностью [40, 41]. Некоторые наблюдательные исследования выявили снижение выживаемости на фоне применения инотропов при кардиохирургических операциях [42–44] и септическом шоке [45]. Следует отметить, что другие наблюдательные исследования не обнаружили подобной связи [46].

Несмотря на результаты наблюдательных исследований, в настоящее время не существует рандомизированных клинических исследований, доказывающих, что введение инотропных средств увеличивает летальность в отсутствие хронической стабильной сердечной недостаточности [47]. Напротив, инотропы на самом деле могут повысить выживаемость в определенных клинических ситуациях [47].

### Кардиохирургия

Кардиохирургические пациенты часто получают различные препараты. По данным нескольких серийных исследований, более чем 50% таких пациентов требовалась инотропная поддержка [48], хотя какой-либо закономерности в применении этой группы препаратов не наблюдалось [46, 49, 50]. Наиболее частыми показаниями к их назначению были затруднения при переводе с ИВЛ на фоне использования аппарата искусственного кровообращения, а также синдром снижения сердечного выброса (СССВ) после операции [4, 51, 52]. Функция сердца часто снижается в первые часы после кардиохирургического вмешательства [53, 54], в связи с чем кардиоанестезиологам или реаниматологам нередко приходится вводить инотропные препараты в течение нескольких часов для восстановления адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы. Кроме того, после несвоевременной отмены инотропов зачастую наблюдается быстрое клиническое ухудшение. Опубликованы результаты нескольких исследований, сравнивающих инотропные средства друг с другом и с неинотропными препаратами. К сожалению, эти исследования на малой выборке были недостаточно мощными для адекватной оценки клинически значимых конечных точек [11, 47] за исключением изучения левосимендана, единственного препарата, исследованного в нескольких многоцентровых РКИ [55–58]. Убедительные доказательства, позволяющие сформулировать рекомендации высокого уровня доказанности, отсутствуют, хотя эксперты уже почти тридцать лет говорят о необходимости проведения высококачественных исследований [11, 51, 59–62], а мета-анализы показали противоречивые результаты в зависимости от исследуемого препарата [47, 63–65].

При септическом шоке вазоактивные препараты обычно назначаются для повышения СрАД, а не с целью увеличения СВ [66]. Действительно, в нескольких крупных РКИ сравнивалась эффективность различных вазоконстрикторов в условиях септического шока, и явного превосходства какого-либо одного препарата над другими показано не было [67–72]. Хотя, согласно классическому мнению, нарушение сердечно-сосудистой функции при сепсисе представляет собой перераспределительный шок с падением периферического сосудистого сопротивления и нормальным или повышенным СВ [73], роли септической дисфункции миокарда придается все большее значение [74, 75]. Имеется несколько сравнительных исследований вазоактивных средств [76–78]. Нам известно только об одном небольшом РКИ, в котором сравнивали результаты применения иноконстриктора и отказа от вазоактивной терапии [79], и лишь о нескольких исследованиях по сравнению эффектов инодилататоров друг с другом или с плацебо [78]. При этом ни одно из них не было направлено на изучение различий в выживаемости. Левосимендан — единственный инотропный препарат, который был исследован в многоцентровом РКИ, где первичной конечной точкой была степень нарушения функции органов, а вторичной — краткосрочная выживаемость (подробности исследования *Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis* [LeoPARDS] представлены ниже) [80, 81]. При этом, многоцентровые РКИ, в которых сравнивались более высокие и более низкие целевые значения СрАД (и, следовательно, более высокие и более низкие дозы экзогенных вазопрессоров и длительность их применения) у пациентов с септическим шоком, не выявили различий в летальности. Тенденция к более низкой летальности, но с более высокой частотой острого повреждения почек, как правило, наблюдалась в группах с низким СрАД [82, 83]. На сегодняшний день эксперты рекомендуют (хотя и с низким уровнем доказательности) использовать норэпинефрин в качестве вазопрессора первой линии при септическом шоке, а добутамин или эпинефрин рекомендуются в случае сопутствующей дисфункции миокарда с низким СВ или при наличии признаков гипоперфузии, несмотря на оптимизацию внутрисосудистого объема и СрАД [66].

### Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность в некардиохирургических условиях вызывает наибольшие разногласия в отношении применения

инотропов в настоящее время. Большинство наблюдательных исследований, выявивших связь между применением инотропных средств и увеличением летальности, были проведены у пациентов с острой сердечной недостаточностью [33–39]. Тем не менее, почти 20% пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, по-прежнему получают лечение инотропами [84]. Удивительно, но даже по поводу такой спорной ситуации было проведено лишь несколько крупных многоцентровых РКИ. Как и в кардиохирургии, наибольшее их количество посвящено левосимендану [85–89] за исключением исследования Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF), в котором изучался милринон [90]. Интересно, что ни одно из этих исследований не показало, что использование инотропных препаратов сопровождается увеличением летальности, и не продемонстрировало преимуществ неадренергических средств перед добутамином. Следует отметить, что в исследовании OPTIME-CHF, в котором сравнивался милринон с плацебо, было отмечено увеличение числа гипотензивных эпизодов и аритмий в группе, получавшей милринон, а также наблюдалась незначительная тенденция к увеличению 60-дневной летальности, были включены пациенты, которым, по мнению экспертов, не требовалось инотропное лечение. Хотя применение инотропов при острой сердечной недостаточности небольшой степени тяжести остается спорным, наблюдательное исследование показало, что у пациентов с кардиогенным шоком (наиболее тяжелой формой острой сердечной недостаточности) добавление к лечению инодилататора может действительно улучшить выживаемость [91].

### Несердечная хирургия

Существует лишь несколько исследований, посвященных изолированному использованию инотропов в несердечной хирургии [47], поскольку в большом количестве РКИ изучался скорее эффект целенаправленной гемодинамической терапии (ЦГТ) [92–94]. Последняя включает в себя ряд положений протокола, направленного на достижение конкретных гемодинамических показателей или показателей перфузии тканей посредством применения различных комбинаций инфузионной терапии, инотропов/вазопрессоров и препаратов крови в течение первых часов после хирургического вмешательства.

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

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

### Отдельные препараты

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

Основные выводы проведенных исследований обобщили в табл. 2.

### Катехоламины

Катехоламины, по мнению профессиональных экспертов и в соответствии с клиническими рекомендациями в различных клинических ситуациях, относятся к вазоактивным средствам первой линии, назначаемым больным в крайне тяжелом состоянии или при наличии нестабильной гемодинамики [51, 66, 102–106]. Среди катехоламинов наиболее часто используются норэпинефрин, допамин, добутамин и эпинефрин [14].

Норэпинефрин является вазопрессором первой линии, который рекомендуется основными руководствами для восстановления СрАД во всех клинических ситуациях [66, 102, 103]. Интересное наблюдательное исследование, проведенное в США, оценивало исход пациентов в период дефицита норэпинефрина и показало, что отсутствие норэпинефрина сопровождалось повышенной летальностью, несмотря на использование альтернативных препаратов [107]. Норэпинефрин изучался в нескольких многоцентровых РКИ в сравнении с допамином, эпинефрином и вазопрессином [67–69, 71, 108, 109]. В совокупности эти исследования не показали различий во влиянии норэпинефрина и других средств на выживаемость. В исследовании Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients II (SOAP-II) 1679 пациентов, которым было показано при-

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

Препарат	Клиническая ситуация	Влияние на выживаемость	Дополнительные данные
Норэпинефрин	Шок любой этиологии	Отсутствие улучшения.	Более низкая частота аритмий по сравнению с допамином. Более низкий уровень лактата по сравнению с эпинефрином.
	Сепсис/шок с вазодилатацией	Отсутствие улучшения в сравнении с вазопрессином/терлипрессином/эпинефрином.	
	Кардиогенный шок	Возможное повышение выживаемости по сравнению с допамином. Нет улучшения и тенденции к увеличению выживаемости по сравнению с эпинефрином (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности).	Более низкий уровень лактата по сравнению с эпинефрином. Более низкий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более низкой частоте сердечных сокращений) по сравнению с эпинефрином.
Эпинефрин	Шок любой этиологии	Отсутствие улучшения.	Более высокий уровень лактата по сравнению с норэпинефрином ( $\pm$ добутамин).
	Сепсис	Отсутствие улучшения.	Более высокий уровень лактата по сравнению с норэпинефрином ( $\pm$ добутамин).
	Кардиогенный шок	Отсутствие улучшения. Тенденция к увеличению смертности (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности).	Возможная тенденция к повышению частоты рефрактерного шока. Более высокий уровень лактата по сравнению с норэпинефрином. Более высокий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более высокой частоте сердечных сокращений) по сравнению с норэпинефрином.
Допамин	Шок любой этиологии	Отсутствие улучшения в целом. Возможное снижение выживаемости по сравнению с норэпинефрином при кардиогенном шоке.	Более высокая частота аритмий по сравнению с норэпинефрином.
Вазопрессин	Сепсис	Отсутствие улучшения.	Возможное снижение потребности в почечной заместительной терапии. Возможное снижение потребности в норэпинефрине.
Ангиотензин II	Шок с вазодилатацией	Нет общего улучшения (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности). Возможное улучшение выживаемости у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию.	Улучшение СрАД. Возможное увеличение числа тромботических осложнений.
Левосимендан	Острая декомпенсация сердечной недостаточности	Отсутствие улучшения.	Снижение уровня МНП и улучшение симптоматики.
	Кардиохирургия	Отсутствие улучшения.	Снижение потребности в катехоламинах и частоты периоперационного СССВ. Возможное улучшение выживаемости у пациентов с очень низкой ФВЛЖ ( $\leq 25\%$ ) при проведении АКШ.
	Сепсис	Отсутствие улучшения.	Улучшение показателей сердечно-сосудистого раздела шкалы SOFA. Повышение риска аритмий и гипотензии.
Милринон	Острая декомпенсация сердечной недостаточности	Отсутствие улучшения. Возможное увеличение смертности у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза.	Повышение риска аритмий и гипотензии.
	Кардиохирургия	Отсутствие улучшения (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности).	Более низкий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более низкой частоте сердечных сокращений), более низкое ДЗЛК, более низкое СрАД и более низкая частота возникновения ФП по сравнению с добутамином.
Терлипрессин	Сепсис	Отсутствие улучшения.	Увеличение количества серьезных нежелательных явлений.

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

менение вазопрессоров, были рандомизированы для назначения норэпинефрина или допамина [67]. Авторы не обнаружили различий в 28-дневной или 1-летней выживаемости в общей популяции исследования. Однако применение норэпинефрина было связано с более низкой частотой аритмий и более высокой выживаемостью в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком. Улучшение выживаемости, связанное с применением норэпинефрина по сравнению с допамином, было подтверждено в мета-анализах РКИ с участием, в основном, пациентов с септическим шоком [110, 111].

Эпинефрин широко используется у тяжелобольных пациентов в качестве препарата второй линии или альтернативного вазопрессора, особенно в условиях ограниченного финансирования стационаров [66]. Традиционно эпинефрин считается скорее инотропом, чем вазоконстриктором, в то время как для норэпинефрина верно обратное. Соответственно, эпинефрин обычно считается предпочтительным в условиях дисфункции миокарда, а норэпинефрин в такой ситуации противопоказан из-за опасений потенциального снижения сердечного выброса вследствие увеличения постнагрузки. Однако последние данные обсервационных исследований показали, что применение эпинефрина может быть связано с увеличением летальности у пациентов с кардиогенным шоком [112, 113]. Тем не менее, недавний мета-анализ РКИ не выявил увеличения летальности на фоне применения эпинефрина [114]. Авторы этого обзора подчеркивают, что число РКИ с участием пациентов с кардиогенным шоком весьма ограничено.

В недавнем интересном исследовании В. Levy и соавт. эпинефрин напрямую сравнивали с норэпинефрином у 57 пациентов с кардиогенным шоком вследствие острого инфаркта миокарда [109].

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

доза катехоламинов (0,6–0,7 мкг/кг/мин). Можно утверждать, что при такой дозе тонкие фармакологические различия между препаратами могут стать несущественными. Испытание имеет некоторые ограничения, например, включение лактата в качестве компонента оценки исхода «рефрактерного шока», несмотря на хорошо известное влияние эпинефрина на продукцию лактата и более высокий исходный уровень лактата в группе эпинефрина. Полученные результаты опровергают мнение о том, что норадреналин вреден при кардиогенном шоке, связанном с острым инфарктом миокарда, и дают основания для его использования в данной клинической ситуации, а также проведения дальнейших исследований эффективности препарата у пациентов с дисфункцией миокарда [115].

### Вазопрессин и терлипрессин

Вазопрессин является чистым вазоконстриктором и в последние годы все чаще используется в качестве альтернативы норэпинефрину.

Первым крупным РКИ, сравнивающим эффекты вазопрессина и норэпинефрина при септическом шоке, стало исследование Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST), опубликованное в 2008 г. [68]. В этом исследовании 778 пациентов с септическим шоком, которым требовалось введение норэпинефрина в дозе 5 мкг/мин, были рандомизированы в отношении применения вазопрессина или норэпинефрина в дополнение к вазопрессорам, применявшихся в «немаскированном» виде.

Исследование показало, что вазопрессин улучшает показатели СрАД и снижает потребность в сопутствующем применении вазопрессоров, но не влияет на летальность. Однако анализ в подгруппах и в ретроспективе показал, что вазопрессин, особенно в сочетании со стероидами, может снизить летальность и частоту острого повреждения почек у пациентов с менее тяжелым шоком [116, 117]. На основании этих данных было выполнено многофакторное исследование по схеме 2×2 по изучению эффекта вазопрессина и гидрокортизона при раннем септическом шоке (Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock [VANISH]) [118].

Данное дополнительное РКИ, в котором приняли участие 409 пациентов с ранней стадией септического шока [71], показало отсутствие различий в летальности, более низкую частоту потребности в почечно-заместительной терапии (ПЗТ) в группе вазопрессина (но за счет снижения частоты ПЗТ только у пациентов с неблагоприятным исходом), а также более высокую частоту ишемии периферических сосудов и миокарда в группе вазопрессина. В целом, эти данные сви-

детельствуют о том, что вазопрессин эффективно повышает артериальное давление и снижает потребность в норэпинефрине, но без существенного влияния на основные исходы и с потенциальным увеличением числа неблагоприятных событий. Единственная возможная польза может быть связана с его влиянием на функцию почек, о чем также свидетельствует недавнее одноцентровое РКИ, проведенное в условиях вазоплегического шока после кардиотомии [119].

Аналогичным образом, терлипессин (аналог вазопрессина длительного действия), несмотря на некоторые многообещающие ранние результаты [120–123], не показал улучшения исходов в недавнем многоцентровом РКИ с участием 617 пациентов [70]. Применение терлипессина, напротив, сопровождалось повышением частоты неблагоприятных событий.

### Ингибиторы фосфодиэстеразы-3

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

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

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

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

[SCAI] [130]) были рандомизированы на введение милринона или добутамина в качестве основного инотропного средства (исследование *Dobutamine Compared to Milrinone [DOREMI]*) [131]. Авторы не обнаружили различий в показателях летальности, неблагоприятных событий, гемодинамических параметров и потребности в вазопрессорах. В совокупности эти исследования подтверждают гемодинамическую эффективность милринона, но демонстрируют его нейтральное влияние на клинические исходы по сравнению с катехоламинами.

Интересно, что недавнее экспериментальное физиологическое исследование показало, что милринон не обладает прямым инотропным эффектом при тестировании в условиях, не зависящих от пред- и постнагрузки. Соответственно, авторы предположили, что увеличение сердечного выброса, наблюдаемое при использовании ингибиторов ФДЭ-3, может быть связано с их способностью влиять на пред- и постнагрузку, а не с прямым инотропным эффектом [132]. Данный факт также может объяснить более выраженное влияние препарата на ДЗЛК по сравнению с добутамином.

### Левосимендан

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

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

В последние годы было проведено несколько многоцентровых РКИ в условиях острой сердечной недостаточности, при кардиохирургических операциях и сепсисе [56–58, 80, 81, 87, 88, 134–136]. В совокупности все эти исследования не показали положительного влияния левосимендана на летальность или другие основные клинические исходы. Данные исследования продемонстрировали, что применение левосимендана связано с уменьшением потребности в одновременном применении других инотропов и более высокой частотой гипотензии (что соответствует его инодилаторному эффекту) и аритмий. Единственный потенциальный положительный эффект был обнаружен в ограниченной группе пациентов с очень низкой фракцией выброса левого желудочка, подвергающихся АКШ, при профилактическом применении [137], а также у пациентов, получающих бета-блокаторы в течение длительного времени [138].

Интересно, что хотя традиционно левосимендан считается кальциевым сенсibiliзатором, некоторые экспериментальные исследования поставили эту точку зрения под сомнение. Предполагается, что инотропное действие левосимендана связано почти исключительно с его ингибиторным эффектом на ФДЭ-3 [139] и, возможно, с его влиянием на сосудистые  $K^+$ -АТФ каналы [16].

## Ангиотензин II

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

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

## Обсуждение

Несмотря на опасения по поводу безопасности инотропных препаратов, их по-прежнему широко применяют у пациентов в критических состояниях. Возможно, на позицию врачей влияет тот факт, что, несмотря на данные обсервационных исследований, РКИ пока не показали увеличения летальности, связанной с применением инотропных препаратов. Ограничения обсервационных исследований хорошо известны. Несмотря на использование оптимальных статистических методов, непредставленные клинические данные могут сделать невозможным корректное сопоставление пар «случай-контроль», даже если исходные харак-

теристики внешне схожи. Например, несколько недавно опубликованных мета-анализов показали, что связь между либеральной стратегией переливания крови и летальностью в кардиохирургии, о которой сообщалось в большом количестве обсервационных исследований, не нашла подтверждения в РКИ [143, 144]. Пациенты, нуждающиеся в инотропной поддержке, обычно находятся в наиболее тяжелом состоянии, и увеличение дозы инотропов обычно свидетельствует о повышении тяжести заболевания [145]. В таком контексте может быть очень легко найти связь между использованием инотропов и увеличением летальности, но определить точную причинно-следственную связь бывает очень сложно. Многоцентровые РКИ и мета-анализы РКИ в настоящее время рассматриваются учеными-клиницистами как самый высокий уровень доказательств эффективности того или иного лечения [146, 147]. К сожалению, многоцентровые РКИ в условиях реанимации часто дают нейтральные или противоречивые результаты, и лишь немногие из них четко указывают на пользу или вред конкретного вмешательства [148–153]. Эти неутешительные результаты могут быть обусловлены как истинным отсутствием эффекта, так и организационными проблемами, неоднородностью пациентов, ограниченной статистической мощностью или трудностями применения стандартизированных протоколов в постоянно меняющихся условиях интенсивной терапии [152, 154].

Важным ограничением исследований по применению инотропных препаратов является то, что при отсутствии прямого сравнения одного средства с другим из исследования исключают пациентов в самом тяжелом состоянии. Это связано с тем, что в ходе критических состояний часто наступает «поворотный момент», когда ощущение клиницистов, что лечение инотропами поддерживает жизнь пациентов, становится настолько сильным, что отказ от такого лечения был бы неэтичным. В таком контексте разработка и проведение испытания, сравнивающего вмешательство с его отсутствием, будет действительно сложной задачей с этической точки зрения [155]. Действительно, несмотря на все опасения по поводу безопасности лечения инотропами, не существует исследования, которое бы рандомизировало пациентов, которым требуется лечение инотропами, в группы с введением инотропных препаратов и полным их отсутствием [47]. Косвенные доказательства могут быть получены из исследований, изучающих «либеральные» (или более высокие) и «ограничительные» (или более низкие) гемодинамические цели (например, высокое и низкое СрАД, высокий и низкий СВ). В совокупности

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

В будущем увеличение клинического опыта и технологические достижения в области устройств механической поддержки кровообращения (МПК) смогут изменить эту ситуацию и позволить провести сравнение между фармакологическим и «механическим» лечением. Тем не менее, не похоже, что это произойдет в ближайшем будущем, поскольку использование МПК по-прежнему требует огромного количества опыта и ресурсов и сопровождается рядом осложнений, что требует тщательного взвешивания пользы и рисков в каждом отдельном случае [159–161]. Тем не менее, в настоящее время проводятся некоторые пилотные исследования, которые показали многообещающие результаты применения устройств МПК [162]. Кроме того, недавно разработанная концепция «механической разгрузки» как новая парадигма улучшения исхода при сердечной недостаточности и кардиогенном шоке приобретает все большую популярность [163–165]. В целом, механическая поддержка кровообращения должна рассматриваться на ранних стадиях в случае зависимости от высоких доз инотропов/вазопрессоров (особенно при вазоактивно-инотропном индексе [VIS]  $>20$ ).

Примечательно, что даже у пациентов с прогрессирующей стадией хронической сердечной недостаточности имеющиеся исследования не показали явного увеличения летальности на фоне применения инотропов [166]. Напротив, широко используется определение «инотропно-зависимая» сердечная недостаточность, особенно в отношении пациентов, ожидающих терапии либо с помощью долговременных аппаратов вспомогательного кровообращения (ventricular assist device), либо трансплантации сердца [167, 168]. Как правильно подчеркнули М. Guglin и М. Kaufman, если пациента нельзя отлучить от инотропов из-за неприемлемого ухудшения функции органов, то мы должны признать, что инотропы продлевают жизнь [166]. В кардиохирургии пациенты часто испытывают потенциально опасное для жизни послеоперационное снижение функции миокарда, которая, однако, может улучшиться через несколько часов [169]. Тем не менее, СССР, связанный с послеоперационным оглушением мио-

карда или несоответствием пред- и постнагрузки, может привести к полиорганной недостаточности и смерти до того, как произойдет спонтанное восстановление, а временная поддержка инотропами может позволить пациентам пережить эту критическую фазу [170, 171].

В связи с этим, согласно современным данным, вопрос не должен заключаться в том, повышают ли инотропы летальность или нет; вместо этого мы должны сосредоточить наши исследования на определении того, каким пациентам и в какой временной точке заболевания будет полезно лечение инотропами, а когда, наоборот, лечение будет вредным или бесполезным [172, 173]. Например, М. Kastrup и соавт. отметили, что, хотя длительное лечение эпинефрином и норэпинефрином в дозах, превышающих пороговые, сопровождается снижением выживаемости, краткосрочное использование высоких доз этих препаратов не связано с увеличением летальности [174]. В другом интересном исследовании С. О. Prys-Pricard соавт. обнаружили, что только 9% пациентов в критическом состоянии, получавших три и более вазоактивных препарата, дожили до выписки из больницы [175]. Все эти выжившие пациенты получали инотропную терапию, но, прежде всего, им было проведено вмешательство, направленное на устранение основной причины нарушения функции сердечно-сосудистой системы (например, операция по борьбе с источником инфекции, реваскуляризация миокарда или трансплантация сердца). Ранняя реваскуляризация миокарда, действительно, является одним из немногих методов лечения с доказанной в РКИ способностью повышать выживаемость пациентов с кардиогенным шоком после острого инфаркта миокарда [176–178]. Все эти исследования показывают нам, что, независимо от интенсивности фармакологической инотропной поддержки, если не будет устранена основная причина гемодинамической нестабильности, исход будет неблагоприятным. Пациентам, у которых не удастся устранить основную причину нарушения гемодинамики, скорее всего, потребуются длительное лечение с использованием возрастающих доз вазоактивных препаратов, что повлияет на результаты наблюдательных исследований по применению инотропных средств.

Ситуация еще больше усложняется тем, что управление гемодинамикой у пациентов в критическом состоянии нельзя свести к простому решению вопроса о назначении инотропных препаратов. Существует сложное взаимодействие между потребностью в инфузионной терапии и ее реальным объемом, уже существующими и вновь возникшими сердечно-со-

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

Катехоламины (норэпинефрин) остаются препаратами первой линии практически в любой ситуации.
Достижение адекватных гемодинамических целей, вероятно, более важно, чем применение какого-либо конкретного препарата.
Превышение физиологических значений гемодинамических показателей опасно, в некоторых случаях приемлемо достижение ограниченных целевых значений (например, пермиссивная гипотензия).
Дефицит норэпинефрина отрицательно сказывается на исходах.
Допамин (в больших дозах) оказывает вредное воздействие.
Вазопрессин и ангиотензин II снижают потребность в норадреналине, повышают СрАД, но не улучшают исходы.
Ингибиторы ФДЭ-3 и левосимендан не обладают преимуществами перед катехоламинами.
Стероиды снижают потребность в вазопрессорах при септическом шоке и могут улучшить выживаемость.
Влияние преднагрузки/постнагрузки/инфузионной терапии/искусственной вентиляции легких на эффективность вазопрессоров имеет важное значение и недостаточно изучено.
Следует заранее выбирать простую комбинацию инотропных и вазоконстрикторных препаратов в зависимости от возможностей конкретного стационара и быть готовыми к быстрому ее изменению при отсутствии эффекта или развитии побочных эффектов.
Уже на ранних этапах необходимо рассматривать возможность проведения механической поддержки кровообращения (особенно при VIS>20).

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

судистыми и почечными заболеваниями, а также применением вазоактивных препаратов, необходимость которого часто необходимо тщательно оценивать для каждого отдельного пациента и постоянно пересматривать в ходе терапии [179–181]. В конце концов, наиболее убедительные доказательства в пользу использования инотропов получены в условиях периперационной целевой гемодинамической оптимизации, которая требует сочетания инфузионной терапии, инотропов и соответствующего гемодинамического мониторинга, направленного на достижение определенных целевых параметров, избегая при этом ненужного и чрезмерного введения препаратов. Следует также учитывать сложные взаимодействия между сердцем и легкими и гемодинамические эффекты искусственной вентиляции легких, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью [182, 184].

В последние годы больше внимания уделяется так называемой «метаболической реанимации» пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью. Метаболическая реанимация включает в себя комбинацию стероидов и витаминов (С и В<sub>1</sub>), эффективность которой испытывалась в достаточно большом количестве РКИ [185, 186]. В целом, современные данные свидетельствуют о том, что метаболическая реанимация не обладает преимуществом в отношении выживаемости, за исключением, возможно, использования высоких доз витамина С [186]. Тем не менее, применение стероидов у пациентов с септическим шоком сокращает продолжительность вазопрессорной терапии и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии без увеличения числа неблагоприятных событий [186]. Кроме того, проводится активное изучение

различных альтернативных «метаболических» стратегий защиты миокарда, включая применение аминокислот и глюкозо-инсулино-кальциевой смеси [187–190].

В то время как во главу угла при управлении гемодинамикой традиционно ставились состояние макроциркуляции и общие гемодинамические параметры (такие как СрАД), роли нарушений микроциркуляции при критических состояниях в настоящее время уделяется все больше внимания как фактору, определяющему исход заболевания [191]. На фоне активного изучения эффективности самых разнообразных препаратов уже получены данные о том, что инодилататоры могут улучшать функцию микроциркуляторного русла и, в конечном итоге, эффективную перфузию тканей по сравнению с вазоконстрикторами или иноконстрикторами [78, 91, 192–194]. Будущие исследования должны быть направлены на изучение различного влияния вазоактивных препаратов на микроциркуляцию и перфузию тканей независимо от традиционных гемодинамических параметров.

Наконец, недавно была описана новая концепция «вазопрессоров широкого спектра действия» [195]. Как и при применении стратегии антибиотикотерапии препаратами широкого спектра, некоторые эксперты предлагают использование комбинации различных вазопрессоров с разным механизмом действия (например, норадреналин, вазопрессин и ангиотензин II) для снижения дозы каждого препарата и уменьшения частоты побочных эффектов. Будет ли эта концепция обеспечивать большую клиническую пользу, еще предстоит выяснить. В табл. 3 привели основные положения по использованию инотропов и вазопрессоров в реаниматологии.

## Заключение

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

Выбор конкретного препарата или лекарственной комбинации, по-видимому, не влияет

на исход, если достигнуты сопоставимые гемодинамические параметры. Клиницистам следует делать выбор в пользу тех препаратов, с которыми они наиболее хорошо знакомы.

Будущие исследования должны быть направлены на изучение взаимодействия инотропных средств с вазоактивными и инфузионными препаратами, их влияния на пред- и постнагрузку, а также оптимального времени назначения вазоактивных препаратов и эффективности устройств механической поддержки кровообращения.

## Литература

1. *Algarni K.D., Maganti M., Yau T.M.* Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92 (5): 1678–1684. DOI: 10.1016/J.ATHORACSUR.2011.06.017. PMID: 21939957.
2. *Maganti M., Badiwala M., Sheikh A., Scully H., Feindel C., David T.E., Rao V.* Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140 (4): 790–796. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.022. PMID: 20152992.
3. *Maganti M.D., Rao V., Borger M.A., Ivanov J., David T.E.* Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation.* 2005; 112 (9 Suppl): 1448–1452. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087. PMID: 16159861.
4. *Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Kirou M.Y., Fominskiy E.V., Karaskov A.M.* Low-cardiac output syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31 (1): 291–308. DOI: 10.1053/J.JVCA.2016.05.029. PMID: 27671216.
5. *Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Pisano A., Calabrò M.G., Belletti A., Brazzi L., Grigoryev E.V., Guarracino F., Monaco F., Garofalo E., Crivellari M., Likhvantsev V.V., Fominskiy E.V., Paternoster G., Yavorovskiy A., Pasyuga V.V., Oriani A., Lembo R., Bianchi A., Scandroglio A.M., Abubakirov M.N., Di Tomasso N., Landoni G., CHEETAH Study Group.* Long-term outcome of perioperative low cardiac output syndrome in cardiac surgery: 1-year results of a multicenter randomized trial. *J Crit Care.* 2020; 58: 89–95. DOI: 10.1016/j.jcrr.2020.04.005. PMID: 32402931.
6. *Schoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B.* Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 1988; 16 (11): 1117–1120. DOI: 10.1097/00003246-198811000-00007. PMID: 3168504.
7. *Fellahi J.L., Fischer M.O., Daccache G., Gerard J.L., Hanouz J.L.* Positive inotropic agents in myocardial ischemia-reperfusion injury: a benefit/risk analysis. *Anesthesiology.* 2013; 118 (6): 1460–1465. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828f4fc3. PMID: 23511607.
8. *Francis G.S., Bartos J.A., Adaya S.* Inotropes. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (20): 2069–2078. DOI: 10.1016/J.JACC.2014.01.016. PMID: 24530672.
9. *Thiele R.H., Nemergut E.C., Lynch C.* The physiologic implications of isolated alpha (1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg.* 2011; 113 (2): 284–296. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182124c0e. PMID: 21519050.
10. *Thiele R.H., Nemergut E.C., Lynch C.* The clinical implications of isolated alpha (1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg.* 2011; 113 (2): 297–304. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182120ca5. PMID: 21519053.
11. *Gillies M., Bellomo R., Doonan L., Buxton B.* Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery — a systematic literature review. *Crit Care.* 2005; 9 (3): 266–279. DOI: 10.1186/CC3024. PMID: 15987381.
12. *Overgaard C.B., Dzavik V.* Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 118: 1047–1056. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840. PMID: 18765387.
13. *Bangash M.N., Kong M.L., Pearse R.M.* Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol.* 2012; 165 (7): 2015–2033. DOI: 10.1111/J.1476-5381.2011.01588.X. PMID: 21740415.
14. *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. DOI: 10.1177/1074248414559838. PMID: 25432872.
15. *Annane D., Ouannes-Besbes L., de Backer D., Bin D.U., Gordon A.C., Hernández G., Olsen K.M., Osborn T.M., Peake S., Russell J.A., Cavazzoni S.Z.* A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (6): 833–846. DOI: 10.1007/S00134-018-5242-5. PMID: 29868972.
16. *Maack C., Eschenhagen T., Hamdani N., Heinzl F.R., Lyon A.R., Manstein D.J., Metzger J., Papp Z., Tocchetti C.G., Yilmaz M.B., Anker S.D., Balligand J.L., Bauersachs J., Brutsaert D., Carrier L., Chlopicki S., Cleland J.G., de Boer R.A., Dietl A., Fischmeister R., Harjola V-P., Heymans S., Hilfiger-Kleiner D., Holzmeister J., de Keulenaer G., Lomongelli G., Linke W.A., Lund L.H., Masip J., Metra M., Mueller C., Pieske B., Ponikowski P., Ristić A., Ruschitzka F., Seferović P.M., Skouri H., Zimmermann W.H., Mebazaa A.* Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J.* 2019; 40 (44): 3626–3644. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy600. PMID: 30295807.
17. *Papp Z., Édes L., Fruhwald S., De Hert S.G., Salmenperä M., Leppikangas H., Mebazaa A., Landoni G., Grossini E., Caimmi P., Morelli A., Guarracino F., Schwinger R.H.G., Meyer S., Algotsson L., Wikström G., Jörgensen K., Filippatos G., Parissis J.T., González M.J.G., Parkhomenko A., Yilmaz M.B., Kivikko M., Pollesello P., Follath F.* Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol.* 2012; 159 (2): 82–87. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2011.07.022. PMID: 21784540.
18. *Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M.A., Suominen P.K., Gordon A.C., Kivikko M., Pollesello P.* Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Hear Lung Vessel.* 2013; 5 (4): 227–245. PMID: 24364017.
19. *Arrigo M., Mebazaa A.* Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (5): 912–915. DOI: 10.1007/S00134-015-3659-7. PMID: 26077086.
20. *Schmittinger C.A., Torgersen C., Luckner G., Schröder D.C.H., Lorenz I., Dünser M.W.* Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (6): 950–958. DOI: 10.1007/S00134-012-2531-2. PMID: 22527060.
21. *Anantasi N., Boyd J.H., Walley K.R., Russell J.A.* Serious adverse events associated with vasopressin and norepinephrine infusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2014; 42 (8): 1812–1820. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000333. PMID: 24919159.
22. *Andreis D.T., Singer M.* Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (9): 1387–1397. DOI: 10.1007/s00134-016-4249. PMID: 26873833.
23. *Dünser M.W., Hasibeder W.R.* Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med.* 2009; 24 (5): 293–316. DOI: 10.1177/0885066609340519. PMID: 19703817.
24. *Belletti A., Landoni G., Lomivorotov V.V., Oriani A., Ajello S.* Adrenergic downregulation in critical care: molecular mechanisms and therapeutic evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34 (4): 1023–1041. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.10.017. PMID: 31839459.
25. *Freestone P.P., Hirst R.A., Sandrini S.M., Sharaff E., Fry H., Hyman S., O'Callaghan C.* Pseudomonas aeruginosa-catecholamine inotrope interactions: a contributory factor in the development of ventilator-associated pneumonia? *Chest.* 2012; 142 (5): 1200–1210. DOI: 10.1378/CHEST.11-2614. PMID: 22556319.
26. *Rona G.* Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985; 17 (4): 291–306. DOI: 10.1016/S0022-2828 (85)80130-9. PMID: 3894676.
27. *Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer W.J., Colucci W.S.* Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol.* 2001; 189 (3): 257–265. DOI: 10.1002/jcp.10024.
28. *Felker G.M., Benza R.L., Chandler A.B., Leimberger J.D., Cuffe M.S., Califf R.M., Gheorghiade M., O'Connor C.M.* Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (6): 997–1003. DOI: 10.1016/S0735-1097 (02)02968-6. PMID: 12651048.
29. *Packer M., Carver J.R., Rodeheffer R.J., Ivanhoe R.J., DiBianco R., Zeldis S.M., Hendrix G.H., Bommer W.J., Elkayam U., Kukin M.L.* Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991; 325 (21): 1468–1475. DOI: 10.1056/NEJM199111213252103. PMID: 1944425.
30. *Xamoterol in severe heart failure. The xamoterol in severe heart failure study group. Lancet.* 1990; 336 (8706): 1–6. DOI: 10.1016/0140-6736 (90)91517-E.
31. *Cohn J.N., Goldstein S.O., Greenberg B.H., Lorell B.H., Bourge R.C., Jaski B.E., Gottlieb S.O., McGrew 3rd F., DeMets D.L., White B.G.* A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone trial investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339 (25): 1810–1816. DOI: 10.1056/NEJM199812173392503. PMID: 9854116.

32. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *Digoxin Investigation Group. N Engl J Med.* 1997; 336 (8): 525–533. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801. PMID: 9036306.
33. Abraham W.T., Adams K.F., Fonarow G.C., Costanzo M.R., Berkowitz R.L., LeJemtel T.H., Cheng M.L., Wynne J. ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (1): 57–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.051. PMID: 15992636.
34. Mebazaa A., Parissis J., Porcher R., Gayat E., Nikolaou M., Boas F.V., Delgado J.F., Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (2): 290–301. DOI: 10.1007/S00134-010-2073-4. PMID: 21086112.
35. Mortara A., Oliiva F., Metra M., Carbonieri E., Di Lenarda A., Gorini M., Midi P., Senni M., Urso R., Lucci D., Maggioni A.P., Tavazzi L. Treatment with inotropes and related prognosis in acute heart failure: contemporary data from the Italian Network on Heart Failure (NH-HF) Outcome registry. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33 (10): 1056–1065. DOI: 10.1016/j.HEALUN.2014.05.015. PMID: 25049067.
36. O'Connor C.M., Gattis W.A., Uretsky B.E., Adams K.F. Jr, McNulty S.E., Grossman S.H., McKenna W.J., Zannad F., Swedberg K., Gheorghide M., Califf R.M. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1999; 138 (1 Pt 1): 78–86. DOI: 10.1016/S0002-8703 (99)70250-4. PMID: 10385768.
37. Costanzo M.R., Johannes R.S., Pine M., Gupta V., Saltzberg M., Hay J., Yancy C.W., Fonarow G.C. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J.* 2007; 154 (2): 267–277. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.04.033. PMID: 17643575.
38. Rossinen J., Harjola V.P., Siirila-Waris K., Lassus J., Melin J., Peuhkurinen K., Nieminen M.S. The use of more than one inotrope in acute heart failure is associated with increased mortality: a multi-centre observational study. *Acute Card Care.* 2008; 10 (4): 209–213. DOI: 10.1080/17482940802262376. PMID: 18720087.
39. Kalogeropoulos A.P., Marti C.N., Georgiopolou V.V., Butler J. Inotrope use and outcomes among patients hospitalized for heart failure: impact of systolic blood pressure, cardiac index, and etiology. *J Card Fail.* 2014; 20 (8): 593–601. DOI: 10.1016/J.CARDFAIL.2014.05.006. PMID: 24879975.
40. Thackray S., Easthaugh J., Freemantle N., Cleland J.G.F. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4 (4): 515–529. DOI: 10.1016/S1388-9842 (02)00041-7. PMID: 12167393.
41. Tacon C.L., McCaffrey J., Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (3): 359–367. DOI: 10.1007/S00134-011-2435-6. PMID: 22160239.
42. Fellahi J.L., Parienti J.J., Hanouz J.L., Plaud B., Riou B., Ouattara A. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology.* 2008; 108 (6): 979–987. DOI: 10.1097/ALN.0B013E318173026F. PMID: 18497597.
43. Shahin J., deVarennes B., Tse C.W., Amarica D.A., Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2011; 15 (4): R162. DOI: 10.1186/CC10302. PMID: 21736726.
44. Nielsen D.V., Hansen M.K., Johnsen S.P., Hansen M., Hindsholm K., Jakobsen C.J. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology.* 2014; 120 (5): 1098–1108. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000224. PMID: 24614322.
45. Wilkman E., Kaukonen K.M., Pettilä V., Kuitunen A., Varpola M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (4): 431–442. DOI: 10.1111/AAS.12056. PMID: 23298252.
46. Williams J.B., Hernandez A.F., Li S., Dokholyan R.S., O'Brien S.M., Smith P.K., Ferguson T.B., Peterson E.D. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg.* 2011; 26 (6): 572–578. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2011.01301.x. PMID: 21951076.
47. Belletti A., Castro M.L., Silvetti S., Greco T., Biondi-Zoccai G., Pasin L., Zangrillo A., Landoni G. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2015; 115 (5): 656–675. DOI: 10.1093/bja/aev284.
48. Denault A.Y., Deschamps A., Couture P. Intraoperative hemodynamic instability during and after separation from cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010; 14 (3): 165–182. DOI: 10.1177/1089253210376673. PMID: 20656747.
49. Nielsen D.V., Johnsen S.P., Madsen M., Jakobsen C.J. Variation in use of peroperative inotropic support therapy in cardiac surgery: time for reflection? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55 (3): 352–358. DOI: 10.1111/J.1399-6576.2010.02382.X. PMID: 21288219.
50. Hernandez A.F., Li S., Dokholyan R.S., O'Brien S.M., Ferguson T.B., Peterson E.D. Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: Data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J.* 2009; 158 (1): 47–52. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.05.014. PMID: 19540391.
51. Mebazaa A., Pitsis A.A., Rudiger A., Toller W., Longrois D., Ricksten S-E., Bobek I., De Hert S., Wieselthaler G., Schirmer U., von Segesser L.K., Sander M., Poldermans D., Ranucci M., Karpati P.C.J., Wouters P., Seeburger M., Schmid E.R., Weder W., Follath F. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care.* 2010; 14 (2): 201. DOI: 10.1186/CC8153. PMID: 20497611.
52. Monaco F., Di Prima A.L., Kim J.H., Plamondon M.-J., Yavorovskiy A., Likhvantsev V., Lomivorotov V., Hajjar L.A., Landoni G., Riha H., Farag A.M.G., Gazivoda G., Silva F.S., Lei C., Bradic N., El-Tahan M.R., Bukamal N.A.R., Sun L., Wang C.Y. Management of challenging cardiopulmonary bypass separation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34 (6): 1622–1635. DOI: 10.1053/JJVCA.2020.02.038. PMID: 32276758.
53. St. André A.C., DelRossi A. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2005; 33 (9): 2082–2093. DOI: 10.1097/01.CCM.0000178355.96817.81. PMID: 16148484.
54. Licker M., Diaper J., Cartier V., Ellenberger C., Cikirikcioglu M., Kalangos A., Cassina T., Bendjelid K. Clinical review: management of weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2012; 15 (3): 206–223. DOI: 10.4103/0971-9784.97977. PMID: 22727515.
55. Toller W., Heringlake M., Guarracino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Černý V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Oriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Mušič S., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015; 184 (1): 323–336. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2015.02.022. PMID: 25734940.
56. Mehta R.H., Leimberger J.D., van Diepen S., Meza J., Wang A., Jankowich R., Harrison R.W., Hay D., Fremes S., Duncan A., Soltesz E.G., Luber J., Park S., Argenziano M., Murphy E., Marcel R., Kalavrouziotis D., Nagpal D., Bozinovski J., Toller W., Heringlake M., Goodman S.G., Levy J.H., Harrington R.A., Anstrom K.J., Alexander J.H. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376 (21): 2032–2042. DOI: 10.1056/nejmoa1616218. PMID: 28316276.
57. Landoni G., Lomivorotov V.V., Alvaro G., Lobreglio R., Pisano A., Guarracino F., Calabrò M.G., Grigoryev E.V., Likhvantsev V.V., Salgado-Filho M.E., Bianchi A., Pasyuga V.V., Baiocchi M., Pappalardo F., Monaco F., Boboshko V.A., Abubakirov M.N., Amantea B., Lembo R., Brazzi L., Verniero L., Bertini P., Scandroglio A.M., Bove T., Belletti A., Mucchietti M.G., Shukevich D.L., Zabelina T.S., Bellomo R., Zangrillo A. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376 (21): 2021–2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1616325. PMID: 28320259.
58. Cholley B., Caruba T., Grosjean S., Amour J., Ouattara A., Villacorta J., Miguet B., Guinet P., Lévy F., Squara P., Hamou N.A., Carillon J., Boyer J., Boughenou M-F., Rosier S., Robin E., Radutoiu M., Durand M., Guiddon C., Desebbe O., Charles-Nelson A., Menasché P., Rozec B., Girard C., Fellahi J.-L., Pirracchio R., Chatellier G. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: the LICORN randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318 (6): 548–556. doi: 10.1001/JAMA.2017.9973. PMID: 28787507.
59. DiSesa V.J. The rational selection of inotropic drugs in cardiac surgery. *J Card Surg.* 1987; 2 (3): 385–406. DOI: 10.1111/J.1540-8191.1987.TB00197.X. PMID: 2979988.
60. Butterworth J. Selecting an inotrope for the cardiac surgery patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993; 7 (4 Suppl 2): 26–32. DOI: 10.1016/1053-0770 (93)90094-2.
61. Stephens R.S., Whitman G.J.R. Postoperative critical care of the adult cardiac surgical patient. Part I: routine postoperative care. *Crit Care Med.* 2015; 43 (7): 1477–1497. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001059. PMID: 25962078.
62. Stephens R.S., Whitman G.J.R. Postoperative critical care of the adult cardiac surgical patient: Part II: procedure-specific considerations, management of complications, and quality improvement. *Crit Care Med.* 2015; 43 (9): 1995–2014. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001171. PMID: 26136101.
63. Greco T., Calabrò M.G., Covello R.D., Greco M., Pasin L., Morelli A., Landoni G., Zangrillo A. A Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *Br J Anaesth.* 2015; 114 (5): 746–756. DOI: 10.1093/BJA/AEU446. PMID: 25652947.
64. Ushio M., Egi M., Wakabayashi J., Nishimura T., Miyatake Y., Obata N., Mizobuchi S. Impact of milrinone administration in adult cardiac surgery patients: updated meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30 (6): 1454–1460. DOI: 10.1053/JJVCA.2016.07.027. PMID: 27720291.
65. Majure D.T., Greco T., Greco M., Ponschab M., Biondi-Zoccai G., Zangrillo A., Landoni G. Meta-analysis of randomized trials of effect of milrinone on mortality in cardiac surgery: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27 (2): 220–229. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.08.005. PMID: 23063100.

66. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli A, Coopersmith C.M., French C, Machado ER, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott H.C., Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus D.C., Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Yataco A.C., De Waele J, Dellinger R.P., Doi K, Du B., Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Möller M.H., Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McLaughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskasich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung C.L., Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med.* 2021; 49 (11): e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337. PMID: 34605781.
67. 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. DOI: 10.1056/NEJM0A0907118. PMID: 20200382.
68. Russell JA, Wallez KR, Singer J, Gordon A.C., Hébert PC, Cooper DJ, Holmes C.L., Mehta S, Granton J.T., Storms M.M., Cook DJ, Presneil JJ, Ayers D. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358 (9): 877–887. DOI: 10.1056/NEJM0A067373. PMID: 18305265.
69. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert P-E, Charpentier C, Martin C, Troché G, Ricard J-D, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007; 370 (9588): 676–684. DOI: 10.1016/S0140-6736 (07)61344-0. PMID: 17720019.
70. Liu Z.M., Chen J., Kou Q., Lin Q., Huang X., Tang Z., Kang Y., Li K., Zhou L., Song Q., Sun T., Zhao L., Wang X., He X., Wang C., Wu B., Lin J., Yuan S., Gu Q., Qian K., Shi X., Feng Y., Lin A., He X. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (11): 1816–1825. DOI: 10.1007/S00134-018-5267-9. PMID: 29971593.
71. Gordon A.C., Mason A.J., Thirunavukkarasu N., Perkins G.D., Cecconi M., Cepkova M., Pogson D.G., Aya H.D., Anjum A., Frazier G.J., Santhakumaran S., Ashby D., Brett S.J. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316 (5): 509–518. DOI: 10.1001/JAMA.2016.10485. PMID: 27483065.
72. Hajjar L.A., Zambolim C., Belletti A., de Almeida J.P., Gordon A.C., Oliveira G., Park C.H.L., Fukushima J.T., Rizk S.L., Szeles T.F., Neto N.C.D., Filho R.K., Galas F.R.B., Landoni G. Vasopressin versus norepinephrine for the management of septic shock in cancer patients: the VANGCS II randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2019; 47 (12): 1743–1750. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004023. PMID: 31609774.
73. Vincent J-L., De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013; 369 (18): 1726–1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518.
74. Antonucci E., Fiaccadori E., Donadello K., Taccone FS., Franchi F., Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014; 29 (4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2014.03.028. PMID: 24794044.
75. Romero-Bermejo FJ., Ruiz-Bailen M., Gil-Cebrian J., Huertos-Ranchal M.J. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7 (3): 163–183. DOI: 10.2174/157340311798220494. PMID: 22758615.
76. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, Hou PC. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 1047–1059. DOI: 10.2147/TCRM.S80060. PMID: 26203253.
77. Oba Y, Lone N.A. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014; 29 (5): 706–710. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2014.04.011. PMID: 24857641.
78. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Leggieri C., Silvani P., Angelini G.D., Zangrillo A., Landoni G. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2017; 37: 91–98. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2016.08.010. PMID: 27660923.
79. Schmoelz M., Schelling G., Dunker M., Irlbeck M. Comparison of systemic and renal effects of dexopamine and dopamine in norepinephrine-treated septic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20 (2): 173–178. DOI: 10.1053/JJVCA.2005.10.016. PMID: 16616656.
80. Orme R.M.L., Perkins G.D., McAuley D.F., Liu K.D., Mason A.J., Morelli A., Singer M., Ashby D., Gordon A.C. An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 199. DOI: 10.1186/1745-6215-15-199. PMID: 24894386.
81. Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M., McAuley D.F., Orme R.M.L., Santhakumaran S., Mason A.J., Cross M., Al-Beidh F., Best-Lane J., Brealey D., Nutt C.L., McNamee J.J., Reschreiter H., Breen A., Liu K.D., Ashby D. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med.* 2016; 375 (17): 1638–1648. DOI: 10.1056/NEJM0A1609409. PMID: 27705084.
82. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira J-P, Dequin P-F, Gergaud S, Weiss N, Legay E, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez E, Guittion C, Tamion F, Tonnelier J-M, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard J-D, Hervé E, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul J-L, Radermacher P. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370 (17): 1583–1593. DOI: 10.1056/NEJM0A1312173.
83. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison D.A., Sadique M.Z., Grieve R.D., Camsooksai J, Darnell R, Gordon A.C., Henry D., Hudson N, Mason A.J., Saull M., Whitman C., Young J.D., Rowan K.M., Mouncey P.R. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 323 (10): 938–949. DOI: 10.1001/JAMA.2020.0930. PMID: 32049269.
84. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, Metra M, Senni M, Maggioni A.P., Tavazzi L. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14 (11): 1208–1217. DOI: 10.1093/EURJHF/HFS117. PMID: 22833614.
85. Follath E, Cleland J.G.E, Just H, Papp J.G.Y., Scholz H., Peuhkurinen K., Harjola V.P., Mitrovic V, Abdalla M., Sandell E-P, Lehtonen L. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002; 360 (9328): 196–202. DOI: 10.1016/S0140-6736 (02)09455-2. PMID: 12133653.
86. Moiseyev V.S., Pöder P, Andrejev N, Ruda M.Y., Golikov A.P., Lazebnik L.B., Kobalava Z.D., Lehtonen L.A., Laine T, Nieminen M.S., Lie K.I. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002; 23 (18): 1422–1432. DOI: 10.1053/EUJH.2001.3158. PMID: 12208222.
87. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie B.M., Teerlink J.R., Young J., Padley R.J., Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C., Huang B., Saraphoja T. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1 (2): 103–111. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2012.12.004. PMID: 24621834.
88. Mebazaa A, Nieminen M.S., Packer M., Cohen-Solal A., Kleber EX, Pocock S.J., Thakkar R, Padley R.J., Pöder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA.* 2007; 297 (17): 1883–1891. DOI: 10.1001/JAMA.297.17.1883. PMID: 17473298.
89. Slausky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Haeusslein E, Hare J, Hutchins S, Leier C.V., Le Jemtel T.H., Loh E, Nicklas J, Ogilby D., Singh B.N., Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study investigators. *Circulation.* 2000; 102 (18): 2222–2227. DOI: 10.1161/01.CIR.102.18.2222. PMID: 11056096.
90. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F Jr, Benza R., Bourge R., Colucci W.S., Massie B.M., O'Connor C.M., Pina L, Quigg R, Silver M.A., Gheorghiuade M. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287 (12): 1541–1547. DOI: 10.1001/JAMA.287.12.1541. PMID: 11911756.
91. Pirracchio R, Parenica J, Rigon M.R., Chevret S., Spinar J, Jarkovsky J, Zannad F, Alla E, Mebazaa A. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patients with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71659. DOI: 10.1371/journal.pone.0071659. PMID: 23977106.
92. Jessen M.K., Vallentin M.F., Holmberg M.J., Bolther M., Hansen EB, Holst J.M., Magnussen A., Hansen N.S., Johannsen C.M., Enevoldsen J., Jensen T.H., Roessler L.L., Lind P.C., Kliitholm M.P., Eggertsen J.A., Caap P, Boye C., Dabrowski K.M., Vormfenne L., Høybye M., Henriksen J, Karlsson C.M., Balleby I.R., Rasmussen M.S., Pælestik K., Granfeldt A., Andersen L.W. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022; 128 (3): 416–433. DOI: 10.1016/j.bja.2021.10.046. PMID: 34916049.
93. Brienza N., Biancofiore G., Cavaliere F, Corcione A., De Gasperi A., De Rosa R.C., Fumagalli R., Giglio M.T., Locatelli A, Lorini FL., Romagnoli S., Scolletta S., Tritapepe L. Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non cardiac surgical adult patients. *Minerva Anestesiol.* 2019; 85 (12): 1315–1333. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13584-5. PMID: 31213042.
94. Giglio M., Biancofiore G., Corriero A., Romagnoli S., Tritapepe L., Brienza N., Puntillo F. Perioperative goal-directed therapy and postoperative complications in different kind of surgical procedures: an updated meta-analysis. *J Anesth Analg Crit Care.* 2021; 1 (1): 26. DOI: 10.1186/S44158-021-00026-3.
95. Hamilton M.A., Cecconi M., Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011; 112 (6): 1392–1402. DOI: 10.1213/ANE.0B013E3181EEAAE5. PMID: 20966436.
96. Cecconi M., Corredor C., Arulkumaran N., Abuella G., Ball G., Grounds R.M., Hamilton M., Rhodes A. Clinical review: goal-directed therapy—what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk

- groups. *Crit Care*. 2013; 17 (2): 209. DOI: 10.1186/CC11823. PMID: 23672779.
97. *Pearse R.M., Harrison D.A., MacDonald N., Gillies M.A., Blunt M., Ackland G., Grocott M.P.W., Ahern A., Griggs K., Scott R., Hinds C., Rowan K.* Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014; 311 (21): 2181–2190. DOI: 10.1001/JAMA.2014.5305. PMID: 24842135.
  98. *Osawa E.A., Rhodes A., Landoni G., Galas F.R.B., Fukushima J.T., Park C.H.L., Almeida, J.P., Nakamura R.E., Strabelli T.M.V., Pileggi B., Leme A.C., Fominskiy E., Sakr Y., Lima M., Franco R.A., Chan R.P.C., Piccioni M.A., Mendes P., Menezes S.R., Bruno T., Gaiotto F.A., Lisboa L.A., Dallan L.A.O., Hueb A.C., Pomerantzeff P.M., Filho R.K., Jatene F.B., Auler Junior J.O.C., Hajjar L.A.* Effect of perioperative goal-directed hemodynamic resuscitation therapy on outcomes following cardiac surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *Crit Care Med*. 2016; 44 (4): 724–733. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001479. PMID: 26646462.
  99. *Arulkumaran N., Corredor C., Hamilton M.A., Ball J., Grounds R.M., Rhodes A., Cecconi M.* Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014; 112 (4): 648–659. DOI: 10.1093/BJA/AET466. PMID: 24413429.
  100. *Nielsen D.V., Algotsson L.* Outcome of inotropic therapy: is less always more? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28 (2): 159–164. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000157. PMID: 25564993.
  101. *Belletti A., Benedetto U., Putzu A., Martino E.A., Biondi-Zoccai G., Angelini G.D., Zangrillo A., Landoni G.* Vasopressors during cardiopulmonary resuscitation. A network meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2018; 46 (5): e443–e451. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003049. PMID: 29652719.
  102. *Chioncel O., Parisiss J., Mebazaa A., Thiele H., Desch S., Bauersachs J., Harjola V-P., Antohi E-L., Arrigo M., Gal T.B., Celutkienė J., Collins S.P., DeBacker D., Iliescu V.A., Jankowska E., Jaarsma T., Keramida K., Lainscak M., Lund L.H., Lyon A.R., Masip J., Metra M., Miro O., Mortara A., Mueller C., Mullens W., Nikolaou M., Piepoli M., Price S., Rosano G., Vieillard-Baron A., Weinstein J.M., Anker S.D., Filippatos G., Ruschitzka E., Coats A.J.S., Seferovic P.* Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22 (8): 1315–1341. DOI: 10.1002/EJHF.1922. PMID: 32469155.
  103. *McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Éelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka E., Skibellund A.K.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42 (36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992.
  104. *Mebazaa A., Tolppanen H., Mueller C., Lassus J., Di Somma S., Baksyte G., Cecconi M., Choi D.J., Solal A.C., Christ M., Masip J., Arrigo M., Nouira S., Ojji D., Peacock E., Richards M., Sato N., Sliwa K., Spinar J., Thiele H., Yilmaz M.B., Januzzi J.* Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (2): 147–163. DOI: 10.1007/S00134-015-4041-5. PMID: 26370690.
  105. *Mebazaa A., Combes A., van Diepen S., Hollinger A., Katz J.N., Landoni G., Hajjar L.A., Lassus J., Lebreton G., Montalescot G., Park J.J., Price S., Sionis A., Yannopoulos D., Harjola V-P., Levy B., Thiele H.* Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (6): 760–773. DOI: 10.1007/S00134-018-5214-9. PMID: 29767322.
  106. *Van Diepen S., Katz J.N., Albert N.M., Henry T.D., Jacobs A.K., Kapur N.K., Kilic A., Menon V., Ohman E.M., Sweitzer N.K., Thiele H., Washam J.B., Cohen M.G.* Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136 (16): e232–e268. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000525. PMID: 28923988.
  107. *Vail E., Gershengorn H.B., Hua M., Walkey A.J., Rubenfeld G., Wunsch H.* Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. *JAMA*. 2017; 317 (14): 1433–1442. DOI: 10.1001/JAMA.2017.2841. PMID: 28322415.
  108. *Myburgh J.A., Higgins A., Jovanouska 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. DOI: 10.1007/S00134-008-1219-0. PMID: 18654759.
  109. *Levy B., Clere-Jehl R., Legras A., Morichau-Beauchant T., Leone M., Frederique G., Quenot J-P., Kimmoun A., Cariou A., Lassus J., Harjola V-P., Meziani F., Louis G., Rossignol P., Duarte K., Gierd N., Mebazaa A., Vignon P.* Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (2): 173–182. DOI: 10.1016/J.JACC.2018.04.051. PMID: 29976291.
  110. *Vasu T.S., Cavallazzi R., Hirani A., Kaplan G., Leiby B., Marik P.E.* Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med*. 2012; 27 (3): 172–178. DOI: 10.1177/0885066610396312. PMID: 21436167.
  111. *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. DOI: 10.1097/CCM.0B013E31823778EE. PMID: 22038660.
  112. *Léopold V., Gayat E., Pirracchio R., Spinar J., Parenica J., Tarvasmäki T., Lassus J., Harjola V-P., Champion S., Zannad F., Valente S., Urban P., Chua H-R., Bellomo R., Popovic B., Ouweneel D.M., Henriques J.P.S., Simonis G., Lévy B., Kimmoun A., Gaudard P., Basir M.B., Markota A., Adler C., Reuter H., Mebazaa A., Chouihed T.* Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (6): 847–856. DOI: 10.1007/s00134-018-5222-9. PMID: 29858926.
  113. *Tarvasmäki T., Lassus J., Varpula M., Sionis A., Sund R., Køber L., Spinar J., Parisiss J., Banaszewski M., Cardoso J.S., Carubelli V., Di Somma S., Mebazaa A., Harjola V-P.* Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock — adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 208. DOI: 10.1186/s13054-016-1387-1. PMID: 27374027.
  114. *Belletti A., Nagy A., Sartorelli M., Mucchetti M., Putzu A., Sartini C., Morselli F., De Domenico P., Zangrillo A., Landoni G., Lembo R.* Effect of continuous epinephrine infusion on survival in critically ill patients: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2020; 48 (3): 398–405. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004127. PMID: 31789701.
  115. *van Diepen S.* Norepinephrine as a first-line inopressor in cardiogenic shock: oversimplification or best practice? *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (2): 183–186. DOI: 10.1016/J.JACC.2018.04.052. PMID: 29976292.
  116. *Gordon A.C., Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Ayers D., Storms M.M., Holmes C.L., Hébert P.C., Cooper D.J., Mehta S., Granton J.T., Cook D.J., Presneill J.J.* The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (1): 83–91. DOI: 10.1007/S00134-009-1687-x. PMID: 19841897.
  117. *Russell J.A., Walley K.R., Gordon A.C., Cooper D.J., Hébert P.C., Singer J., Holmes C.L., Mehta S., Granton J.T., Storms M.M., Cook D.J., Presneill J.J., Ayers D.* Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med*. 2009; 37 (3): 811–818. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3181961ACE. PMID: 19237882.
  118. *Gordon A.C., Mason A.J., Perkins G.D., Ashby D., Brett S.J.* Protocol for a randomised controlled trial of Vasopressin versus Noradrenaline as Initial therapy in Septic sHock (VANISH). *BMJ Open*. 2014; 4 (7): e005866. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2014-005866. PMID: 24993769.
  119. *Hajjar L.A., Vincent J.L., Gomes Galas F.R.B., Rhodes A., Landoni G., Osawa E.A., Melo R.R., Sundin M.R., Grande S.M., Gaiotto F.A., Pomerantzeff P.M., Dallan L.O., Franco R.A., Nakamura R.E., Lisboa L.A., de Almeida J.P., Gerent A.M., Souza D.H., Gaiane M.A., Fukushima J.T., Park C.L., Zambolim C., Ferreira G.S.R., Strabelli T.M., Fernandes F.L., Camara L., Zeferino S., Santos V.G., Piccioni M.A., Jatene F.B., Auler Jr J.O.C., Filho R.K.* Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: The VANCs randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2017; 126 (1): 85–93. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001434. PMID: 27841822.
  120. *Belletti A., Musu M., Silvetti S., Saleh O., Pasin L., Monaco E., Hajjar L.A., Fominskiy E., Finco G., Zangrillo A., Landoni G.* Non-adrenergic vasopressors in patients with or at risk for vasodilatory shock. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0142605. DOI: 10.1371/journal.pone.0142605. PMID: 26558621.
  121. *Serpa Neto A., Nassar A.P., Cardoso S.O., Manetta J.A., Pereira V.G.M., Espósito D.C., Damasceno M.C.T., Russell J.A.* Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care*. 2012; 16 (4): R154. DOI: 10.1186/cc11469. PMID: 22889256.
  122. *Ami 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. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0129305. PMID: 26237037.
  123. *Kochkin A.A., Likhvantsev V.V., Kadantseva K.K.* Two-component vasopressor therapy for septic shock. *Messenger Anesthesiol Resusc.* (in Russ). 2021; 18 (1): 57–64. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64. [Kochkin A.A., Kаданцева К.К., Лихванцев В.В. Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (1): 57–64. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64.]
  124. *Bignami E., Belletti A., Moliterni P., Frati E., Guarnieri M., Tritapepe L.* Clinical practice in perioperative monitoring in adult cardiac surgery: is there a standard of care? Results from a national survey. *J Clin Monit Comput*. 2016; 30 (3): 347–365. DOI: 10.1007/s10877-015-9725-4. PMID: 26089166.
  125. *Kastrup M., Markewitz A., Spies C., Carl M., Erb J., Grosse J., Schirmer U.* Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51 (3): 347–358. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01190.x. PMID: 17096667.
  126. *Loves B.D., Tsvetkova T., Eichhorn E.J., Gilbert E.M., Bristow M.R.* Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol*. 2001; 81 (2–3): 141–149. doi: 10.1016/S0167-5273 (01)00520-4. PMID: 11744130.
  127. *Metra M., Nodari S., D'Aloia A., Muneretto C., Robertson A.D., Bristow M.R., Dei Cas L.* Beta-blocker therapy influences the hemodynamic

- response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (7): 1248–1258. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02134-4. PMID: 12383572.
128. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F., Bourge R.C., Colucci W., Massie B., O'Connor C.M., Pina L., Quigg R., Silver M., Robinson L.A., Leimberger J.D., Georgeghiade M. Rationale and design of the OPTIME CHF trial: outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure. *Am Heart J*. 2000; 139 (1 Pt 1): 15–22. DOI: 10.1016/S0002-8703(00)90303-X. PMID: 10618557.
  129. Feneck R.O., Sherry K.M., Withington P.S., Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001; 15 (3): 306–315. DOI: 10.1053/JCAN.2001.23274. PMID: 11426360.
  130. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S., Burkhoff D., Hall S.A., Henry T.D., Hollenberg S.M., Kapur N.K., O'Neill W., Ornato J.P., Stelling K., Thiele H., van Diepen S., Naidu S.S. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 94 (1): 29–37. DOI: 10.1002/CCD.28329. PMID: 31104355.
  131. Mathew R., Di Santo P., Jung R.G., Marbach J.A., Hutson J., Simard T., Ramirez E.D., Harnett D.T., Merdad A., Almuftleh A., Weng W., Abdel-Razek O., Fernando S.M., Kyeremanteng K., Bernick J., Wells G.A., Chan V., Froeschl M., Labinaz M., Le May M.R., Russo J.J., Hibbert B. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2021; 385 (6): 516–525. DOI: 10.1056/NEJM0A2026845. PMID: 34347952.
  132. De Witt E.S., Black K.J., Thiagarajan R.R., Di Nardo J.A., Colan S.D., McGowan E.K., Kheir J.N. Effects of commonly used inotropes on myocardial function and oxygen consumption under constant ventricular loading conditions. *J Appl Physiol*. 2016; 121 (1): 7–14. DOI: 10.1152/JAPPLPHYSIOL.00058.2016. PMID: 27150829.
  133. Pollesello P., Parissis J., Kivikko M., Harjola V.P. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol*. 2016; 209: 77–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014. PMID: 26882190.
  134. Zangrillo A., Alvaro G., Pisano A., Guarracino F., Lobreglio R., Bradic N., Lembo R., Gianni S., Calabrò M.G., Likhvantshev V., Grigoryev E., Buscaglia G., Pala G., Auci E., Amantea B., Monaco F., De Vuono G., Corcione A., Galdieri N., Cariello C., Bove T., Fominskiy E., Auriemma S., Baiocchi M., Bianchi A., Frontini M., Paternoster G., Sangalli F., Wang C.-Y., Zucchetti M.C., Biondi-Zoccai G., Gemma M., Lipinski M.J., Lomivorotov V.V., Landoni G. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in high-risk cardiac surgery patients (CHEETAH): Rationale and design. *Am Heart J*. 2016; 177: 66–73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.03.021. PMID: 27297851.
  135. Mehta R.H., Van Diepen S., Meza J., Bokesch P., Leimberger J.D., Tourt-Uhlig S., Swartz M., Parrotta J., Jankowich R., Hay D., Harrison R.W., Fremes S., Goodman S.G., Luber J., Toller W., Heringlake M., Anstrom K.J., Levy J.H., Harrington R.A., Alexander J.H. Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: rationale and study design of the Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass (LEVO-CTS) trial. *Am Heart J*. 2016; 182: 62–71. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.001. PMID: 27914501.
  136. Caruba T., Hourton D., Sabatier B., Rousseau D., Tibi A., Hoffart-Jourdain C., Souag A., Freitas N., Yjju M., Almeida C., Gomes N., Aucouturier P., Djadi-Prat J., Menasché P., Chatellier G., Chollet B. Rationale and design of the multicenter randomized trial investigating the effects of levosimendan pretreatment in patients with low ejection fraction ( $\leq 40\%$ ) undergoing CABG with cardiopulmonary bypass (LICORN study). *J Cardiothorac Surg*. 2016; 11 (1): 127. DOI: 10.1186/s13019-016-0530-z. PMID: 27496105.
  137. van Diepen S., Mehta R.H., Leimberger J.D., Goodman S.G., Fremes S., Jankowich R., Heringlake M., Anstrom K.J., Levy J.H., Luber J., Nagpal A.D., Duncan A.E., Argenziano M., Toller W., Teoh K., Knight J.D., Lopes R.D., Couper P.A., Mark D.B., Alexander J.H. Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 159 (6): 2302–2309.e6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.020. PMID: 31358329.
  138. Mebazaa A., Nieminen M.S., Filippatos G.S., Cleland J.G., Salon J.E., Thakkar R., Padley R.J., Huang B., Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11 (3): 304–311. DOI: 10.1093/EURJHF/HFN045. PMID: 19158152.
  139. Ørstavik O., Ata S.H., Riise J., Dahl C.P., Andersen G.Ø., Levy F.O., Skomedal T., Osnes J.-B., Qvigstad E. Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart. *Br J Pharmacol*. 2014; 171 (23): 5169–5181. DOI: 10.1111/BPH.12647. PMID: 24547784.
  140. Khanna A., English S.W., Wang X.S., Ham K., Tumlin J., Szerlip H., Busse L.W., Altaweel 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., Favour 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. DOI: 10.1056/NEJM0A1704154. PMID: 28528561.
  141. Tumlin J.A., Murugan R., Deane A.M., Ostermann M., Busse L.W., Ham K.R., Kashani K., Szerlip H.M., Proule J.R., Bihorac A., Finkel K.W., Zarbock A., Forni L.G., Lynch S.J., Jensen J., Kroll S., Chawla L.S., Tidmarsh G.F., Bellomo R. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med*. 2018; 46 (6): 949–957. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003092. PMID: 29509568.
  142. Bauer S.R., Sacha G.L., Lam S.W. Safe use of vasopressin and angiotensin II for patients with circulatory shock. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (8): 851–861. DOI: 10.1002/PHAR.2147. PMID: 29878459.
  143. Patel N.N., Avlonitis V.S., Jones H.E., Reeves B.C., Sterne J.A.C., Murphy G.J. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015; 2 (12): e543–e553. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00198-2. PMID: 26686409.
  144. Fominskiy E., Putzu A., Monaco F., Scandroglio A.M., Karaskov A., Galas F.R.B., Hajjar L.A., Zangrillo A., Landoni G. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth*. 2015; 115 (4): 511–519. DOI: 10.1093/BJA/AEV317. PMID: 26385661.
  145. Belletti A., Lerose C.C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (10): 3067–3077. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117. PMID: 33069558.
  146. Landoni G., Pieri M., Young P.J., Bellomo R. Why do multicenter randomized controlled trials not confirm the positive findings of single center randomized controlled trials in acute care? *Minerva Anestesiol*. 2019; 85 (2): 194–200. DOI: 10.23766/S0375-9393.18.13070-7. PMID: 30394068.
  147. Biondi-Zoccai G., Landoni G., Modena M.G. A journey into clinical evidence: from case reports to mixed treatment comparisons. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2011; 3 (2): 93–96. PMID: 23441269.
  148. Landoni G., Comis M., Conte M., Finco G., Mucchetti M., Paternoster G., Pisano A., Ruggeri L., Alvaro G., Angelone M., Bergonzi P.C., Bocchino S., Borghi G., Bove T., Buscaglia G., Cabrini L., Callegher L., Caramelli E., Colombo S., Corno L., Del Sarto P., Feltracco P., Forti A., Ganzaroli M., Greco M., Guarracino F., Lembo R., Lobreglio R., Meroni R., Monaco F., Musu M., Pala G., Pasin L., Pieri M., Pisarra S., Ponticelli G., Roasio A., Santini E., Silvetti S., Székely A., Zambon M., Zucchetti M.C., Zangrillo A., Bellomo R. Mortality in multicenter critical care trials: an analysis of interventions with a significant effect. *Crit Care Med*. 2015; 43 (8): 1559–1568. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000974. PMID: 25821918.
  149. Sartini C., Lomivorotov V., Pisano A., Riha H., Redaelli M.B., Lopez-Delgado J.C., Pieri M., Hajjar L., Fominskiy E., Likhvantshev V., Cabrini L., Bradic N., Avancini D., Wang C.Y., Lembo R., Novikov M., Paternoster G., Gaziuoda G., Alvaro G., Roasio A., Wang C., Severi L., Pasin L., Mura P., Musu M., Silvetti S., Votta C.D., Belletti A., Corradi E., Brusasco C., Tamà S., Ruggeri L., Yong C.-Y., Pasero D., Mancino G., Spadaro S., Conte M., Lobreglio R., Di Fraja D., Saporito E., D'Amico A., Sardo S., Ortalda A., Yavorovskiy A., Riefole C., Monaco F., Bellomo R., Zangrillo A., Landoni G. A systematic review and international Web-based survey of randomized controlled trials in the perioperative and critical care setting: interventions increasing mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33 (10): 2685–2694. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.03.022. PMID: 31064730.
  150. Sartini C., Lomivorotov V., Pieri M., Lopez-Delgado J.C., Redaelli M.C., Hajjar L., Pisano A., Likhvantshev V., Fominskiy E., Bradic N., Cabrini L., Novikov M., Avancini D., Riha H., Lembo R., Gaziuoda G., Paternoster G., Wang C., Tamà S., Alvaro G., Wang C.Y., Roasio A., Ruggeri L., Yong C.-Y., Pasero D., Severi L., Pasin L., Mancino G., Mura P., Musu M., Spadaro S., Conte M., Lobreglio R., Silvetti S., Votta C.D., Belletti A., Di Fraja D., Corradi E., Brusasco C., Saporito E., D'Amico A., Sardo S., Ortalda A., Riefole C., Fabrizio M., Zangrillo A., Bellomo R., Landoni G. A systematic review and international Web-based survey of randomized controlled trials in the perioperative and critical care setting: interventions reducing mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33 (5): 1430–1439. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.11.026. PMID: 30600204.
  151. Ospina-Tascón G.A., Büchele G.L., Vincent J.L. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: doomed to fail? *Crit Care Med*. 2008; 36 (4): 1311–1322. DOI: 10.1097/CCM.0B013E318168EA3E. PMID: 18379260.
  152. Vincent J.L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010; 38 (10 Suppl): S534–8. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3181F208AC. PMID: 21164394.
  153. Redaelli M.B., Landoni G., Di Sanzo S., Frasson S., Sartini C., Cabrini L., Monti G., Scandroglio M., Zangrillo A., Bellomo R. Interventions affecting mortality in critically ill and perioperative patients: a systematic review of contemporary trials. *J Crit Care*. 2017; 41: 107–111. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.05.005.
  154. Deans K.J., Minneci P.C., Suffredini A.F., Danner R.L., Hoffman W.D., Ciu X., Klein H.G., Schechter A.N., Banks S.M., Eichacker P.Q., Natanson C. Randomization in clinical trials of titrated therapies: unintended consequences of using fixed treatment protocols. *Crit Care Med*.

- 2007; 35 (6): 1509–1516. DOI: 10.1097/01.CCM.0000266584.40715.A6. PMID: 17440420.
155. Thiele H, Allam B, Chatellier G, Schuler G, Lafont A. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *Eur Heart J*. 2010; 31 (15): 1828–1835. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHQ220. PMID: 20610640.
  156. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H., Palazzo M., Hinds C.J., Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994; 330 (24): 1717–1722. DOI: 10.1056/NEJM199406163302404. PMID: 7993413.
  157. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., Latini R., Tognoni G., Pesenti A., Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995; 333 (16): 1025–1032. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601. PMID: 7675044.
  158. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., Estenssoro E., Dubin A., Hurtado J., Friedman G., Castro R., Alegría L., Teboul J.-L., Cecconi M., Ferri G., Jibaja M., Párramoni R., Fernández P., Barahona D., Granda-Luna V., Cavalcanti A.B., Bakker J., Hernández G., Ospina-Tascón G., Damiani L.P., Rodríguez N., Holger P., Soto N., Pozo M., Cook D., Vincent J.-L., Rhodes A., Kavanagh B.P., Dellinger P., Rietdijk W., Carpio D., Pavéz N., Henríquez E., Bravo S., Valenzuela E.D., Vera M., Dreyse J., Oviedo V., Cid M.A., Larroulet M., Petruska E., Sarabia C., Gallardo D., Sánchez J.E., González H., Arancibia J.M., Muñoz M., Ramírez G., Aravena F., Aquevedo A., Zambrano F., Bozinovic M., Valle F., Ramírez M., Rossel V., Muñoz P., Ceballos C., Espele C., Carmona C., Candía E., Mendoza D., Sánchez A., Ponce D., Lastra J., Nahuelpan B., Fasce F., Luengo C., Medel N., Cortés C., Campassi L., Rubatto P., Horna N., Furche M., Pendino J.C., Bettini L., Lovesio C., González M.C., Rodríguez J., Canales H., Caminos E., Galletti C., Minoldo E., Aramburu M.J., Olmos D., Nin N., Tenzi J., Quiroga C., Lacuesta P., Gaudin A., Pais R., Silvestre A., Olivera G., Rieppi G., Berrutti D., Ochoa M., Cobos P., Vintimilla F., Ramírez V., Tóbar M., García E., Picoita F., Remache N., Granda V., Paredes E., Barzallo E., Garcés P., Guerrero E., Salazar S., Torres G., Tana C., Calahorraño J., Solís F., Torres P., Herrera L., Ornes A., Peréz V., Delgado G., López A., Espinosa E., Moreira J., Salcedo B., Villacres I., Suing J., Lopez M., Gomez L., Toctaquiza G., Zapata M.C., Orazabal M.A., Espejo R.P., Jimenez J., Calderón A., Paredes G., Barberán J.L., Moya T., Atehortua H., Sabogal R., Ortiz G., Lara A., Sanchez F., Portilla A.H., Dávila H., Mora J.A., Calderón L.E., Alvarez L., Escobar E., Bejarano A., Bustamante L.A., Aldana J.L. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (7): 654. DOI: 10.1001/jama.2019.0071. PMID: 30772908.
  159. Combes A., Price S., Slutsky A.S., Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 2020; 396 (10245): 199–212. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31047-3. PMID: 32682486.
  160. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., Szeto W.Y., Burke J.A., Kapur N.K., Kern M., Garratt K.N., Goldstein J.N., Dimas V., Tu T. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care: endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervención; affirmation of value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (19): e7–e26. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.036. PMID: 25861963.
  161. Atkinson T.M., Ohman E.M., O'Neill W.W., Rab T., Cigarroa J.E. A practical approach to mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an interventional perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9 (9): 871–883. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.02.046. PMID: 27151604.
  162. den Uil C.A., van Mieghem N.M., Bastos M.B., Jewbali L.S., Lenzen M.J., Engstrom A.E., Bunge J.J.H., Brugs J.J., Manintveld O.C., Daemen J., Wilschut J.M., Zijlstra E., Constantinescu A.A. Primary intra-aortic balloon support versus inotropes for decompensated heart failure and low output: a randomised trial. *EuroIntervention*. 2019; 15 (7): 586–593. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00254. PMID: 31147306.
  163. Burkhoff D., Sayer G., Doshi D., Uriel N. Hemodynamics of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (23): 2663–2674. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.017. PMID: 26670067.
  164. Uriel N., Sayer G., Annamalai S., Kapur N.K., Burkhoff D. Mechanical unloading in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (5): 569–580. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.038. PMID: 30056830.
  165. Baldetti L., Pagnesi M., Gramigna M., Belletti A., Beneduce A., Pazzanese V., Calvo E., Sacchi S., Van Mieghem N.M., den Uil C.A., Metra M., Cappellotti A.M. Intra-aortic balloon pumping in acute decompensated heart failure with hypoperfusion: from pathophysiology to clinical practice. *Circ Heart Fail*. 2021; 14 (11): e008527. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008527. PMID: 34706550.
  166. Guglin M., Kaufman M. Inotropes do not increase mortality in advanced heart failure. *Int J Gen Med*. 2014; 7: 237–251. DOI: 10.2147/IJGM.S62549. PMID: 24899821.
  167. Stevenson L.W., Pagani F.D., Young J.B., Jessup M., Miller L., Kormos R.L., Naftel D.C., Ulsney K., Desjardis-Nickens P., Kirklin J.K. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28 (6): 535–541. DOI: 10.1016/j.healun.2009.02.015. PMID: 19481012.
  168. Hershberger R.E., Nauman D., Walker T.L., Dutton D., Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail*. 2003; 9 (3): 180–187. DOI: 10.1054/JCAF.2003.24. PMID: 12815567.
  169. Royster R.L. Myocardial dysfunction following cardiopulmonary bypass: recovery patterns, predictors of inotropic need, theoretical concepts of inotropic administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993; 7 (4 Suppl 2): 19–25. DOI: 10.1016/1053-0770(93)90093-Z. PMID: 8369465.
  170. Ross J. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5 (4): 811–826. DOI: 10.1016/S0735-1097(85)80418-6. PMID: 3882814.
  171. Melisurgo G., Ajello S., Pappalardo F., Guidotti A., Agricola E., Kawaguchi M., Latib A., Covello R.D., Denti P., Zangrillo A., Alfieri O., Maisano F. Afterload mismatch after MitraClip insertion for functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2014; 113 (11): 1844–1850. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.015. PMID: 24837263.
  172. Dopp-Zemel D., Groeneveld J. High-dose norepinephrine treatment: determinants of mortality and futility in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 2013; 22 (1): 22–32. DOI: 10.4037/AJCC2013748. PMID: 23283085.
  173. Tsukui H., Koh E., Yokoyama S., Ogawa M. Which patients can be weaned from inotropic support within 24 hours after cardiac surgery? *Heart Vessels*. 2004; 19 (5): 225–229. DOI: 10.1007/S00380-004-0777-5. PMID: 15372297.
  174. Kastrup M., Braun J., Kaffarnik M., von Dossow-Hanfingstl V., Ahlborn R., Wernecke K.-D., Spies C. Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients. *World J Surg*. 2013; 37 (4): 766–773. DOI: 10.1007/S00268-013-1926-8. PMID: 23370459.
  175. Prys-Picard C.O., Shah S.K., Williams B.D., Cardenas V., Sharma G. Outcomes of patients on multiple vasoactive drugs for shock. *J Intensive Care Med*. 2013; 28 (4): 237–240. DOI: 10.1177/0885066612448738. PMID: 22733722.
  176. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., Sanborn T.A., White H.D., Talley J.D., Buller C.E., Jacobs A.K., Slater J.N., Col J., McKinlay S.M., Lejemtel I.H. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999; 341 (9): 625–634. DOI: 10.1056/NEJM199908263410901. PMID: 10460813.
  177. Hochman J.S., Sleeper L.A., White H.D., Dzavik V., Wong S.C., Menon V., Webb J.G., Steingart R., Picard M.H., Menegus M.A., Boland J., Sanborn T., Buller C.E., Modur S., Forman R., Desjardis-Nickens P., Jacobs A.K., Slater J.N., Lejemtel T.H. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001; 285 (2): 190–192. DOI: 10.1001/JAMA.285.2.190. PMID: 11176812.
  178. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., Dzavik V., Buller C.E., Aylward P., Col J., White H.D. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006; 295 (21): 2511–2515. DOI: 10.1001/JAMA.295.21.2511. PMID: 16757723.
  179. Waechter J., Kumar A., Lapinsky S.E., Marshall J., Dodek P., Arabi Y., Parrillo J.E., Dellinger R.P., Garland A. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Crit Care Med*. 2014; 42 (10): 2158–2168. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000520. PMID: 25072761.
  180. Funk D.J., Jacobsohn E., Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. *Crit Care Med*. 2013; 41 (1): 255–262. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3182772AB6. PMID: 23269130.
  181. Funk D.J., Jacobsohn E., Kumar A. Role of the venous return in critical illness and shock: part II-shock and mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2013; 41 (2): 573–579. DOI: 10.1097/CCM.0B013E31827BFC25. PMID: 23263572.
  182. Landoni G., Nardelli P., Zangrillo A., Hajjar L.A. Mechanical ventilation. Total eclipse of the heart (Editorial). *Gen Reanimatol*. (in Russ). 2021; 17 (5): 96–100. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-1-0. [Ландони Д., Нарделли П., Дзангрилло А., Хаджар Л.А. Искусственная вентиляция легких: «полное затмение» сердца (редакционная статья). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 96–100. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-1-0].
  183. Vieillard-Baron A., Matthay M., Teboul J.L., Bein T., Schultz M., Magder S., Marini J.J. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 739–749. DOI: 10.1007/s00134-016-4326-3. PMID: 27038480.
  184. Cabrini L., Ghislanzoni L., Severgnini P., Landoni G., Redaelli M.B., Franchi E., Romagnoli S. Early versus late tracheal intubation in COVID-19 patients: a «pros/cons» debate also considering heart-lung interactions. *Minerva Cardiol Angiol*. 2021; 69 (5): 596–605. DOI: 10.23736/S2724-5683.20.05356-6. PMID: 33059400.
  185. Moskowitz A., Andersen L.W., Huang D.T., Berg K.M., Grossestreuer A.V., Marik P.E., Sherwin R.L., Hou P.C., Becker L.B., Cocchi M.N., Doshi P., Gong J., Sen A., Donnino M.W. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biological rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 283. DOI: 10.1186/S13054-018-2217-4. PMID: 30373647.

186. Fujii T, Salanti G, Belletti A, Bellomo R, Carr A, Furukawa T.A., Luethi N., Luo Y., Putzu A., Sartini C., Tsujimoto Y., Udy A.A., Yanase F, Young P.J. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (1): 16–24. DOI: 10.1007/S00134-021-06558-0. PMID: 34750650.
187. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; 23 (4): 637–646. DOI: 10.1093/ICVTS/IVW171. PMID: 27318357.
188. Mingxing F, Landoni G., Zangrillo A., Monaco F, Lomivorotov V.V., Hui C., Novikov M., Nepomniashchikh V, Fominskiy E. Phosphocreatine in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32 (2): 762–770. DOI: 10.1053/JJVCA.2017.07.024. PMID: 29409711.
189. Duncan A.E. GIK: the cure we have been waiting for? *Anesth Analg.* 2018; 126 (4): 1121–1123. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002845. PMID: 29547419.
190. Lomivorotov V, Ponomarev D., Boboshko V., Shmyrev V., Ismoilov S., Efremov S., Kamenshchikov N., Akselrod B., Pasyuga V., Urusov D., Ovezov A., Evdokimov M., Turchaninov A., Bogachev-Prokofiev A., Bukamal N., Afifi S., Belletti A., Bellomo R., Landoni G. Calcium administration In patients undergoing CardiAc suRgery under cardiopulmonary bypasS (ICARUS trial): rationale and design of a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2021; 23: 100835. DOI: 10.1016/j.cconctc.2021.100835. PMID: 34485754.
191. Østergaard L., Granfeldt A., Secher N., Tietze A., Iversen N.K., Jensen M.S., Andersen K.K., Nagenthiraja K., Gutiérrez-Lizardi P, Mouridsen K., Jespersen S.N., Tønnesen E.K. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59 (10): 1246–1259. DOI: 10.1111/AAS.12581. PMID: 26149711.
192. Den Uil C.A., Lagrand W.K., Van Der Ent M., Nieman K., Struijs A., Jewbali L.S.D., Constantinescu A.A., Spronk P.E., Simoons M.L. Conventional hemodynamic resuscitation may fail to optimize tissue perfusion: an observational study on the effects of dobutamine, enoximone, and norepinephrine in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103978. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0103978. PMID: 25084171.
193. Wiramus S., Textoris J., Bardin R., Vigne C., Kelway C., Martin C., Leone M. Isoproterenol infusion and microcirculation in septic shock. *Hear Lung Vessel.* 2014; 6 (4): 274–279. PMID: 25436209.
194. De Backer D., Creteur J., Dubois M.J., Sakr Y, Koch M., Verdant C., Vincent J-L. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006; 34 (2): 403–408. DOI: 10.1097/01.CCM.0000198107.61493.5. PMID: 16424721.
195. Chawla L.S., Ostermann M., Forni L., Tidmarsh G.F. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? *Crit Care.* 2019; 23 (1): 124. DOI: 10.1186/S13054-019-2420-Y. PMID: 30992045.

Поступила 25.01.2022

Принято в печать 26.09.2022