



Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока

А. А. КОЧКИН¹, К. К. КАДАНЦЕВА^{2,3}, В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1,2}

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

²НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, РФ

³Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить эффективность и безопасность применения терлипессина (ТР) в качестве дополнительного вазопрессора при септическом шоке.

Методы. Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективно-проспективное исследование эффективности и безопасности сочетанной терапии септического шока норадреналином (НА) и ТР по сравнению с монотерапией НА.

Результаты. Применение ТР позволило: снизить среднесуточную потребность в НА у пациентов с септическим шоком с 0,68 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ в контрольной группе до 0,55 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ в исследуемой группе ($p = 0,015$); сократить длительность вазопрессорной поддержки с 8 сут [6,0–11,0] до 6 сут [5,0–8,0] в исследуемой группе ($p = 0,023$).

Применение ТР не привело к снижению необходимости в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), но позволило сократить ее продолжительность. Количество дней, свободных от ИВЛ, у пациентов в контрольной группе составило 6,0 [1,0–18,0], в исследуемой группе – 16,0 [2,0–22,0] ($p = 0,039$).

Вывод. Применение ТР как дополнение НА является эффективным и относительно безопасным методом лечения гипотензии при рефрактерном септическом шоке.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, вазопрессорная поддержка, терлипессин

Для цитирования: Кочкин А. А., Каданцева К. К., Лихванцев В. В. Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 57–64. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64

Two-component vasopressor therapy for septic shock

A. A. KOCHKIN¹, K. K. KADANTSEVA^{2,3}, V. V. LIKHVANTSEV^{1,2}

¹M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

²V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

³A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to investigate the efficacy and safety of terlipressin when it is used as an additional vasopressor in septic shock.

Subjects: A single-center, observational, retrospective-prospective study of the efficacy and safety of combined therapy of septic shock with norepinephrine and terlipressin versus monotherapy with norepinephrine was conducted.

Results. The use of terlipressin made it possible to reduce the average daily need for noradrenaline in patients with septic shock from 0.68 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in the control group to 0.55 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in the study group ($p = 0.015$) and reduce the duration of vasopressor support from 8 days [6.0–11.0] to 6 days [5.0–8.0] in the study group ($p = 0.023$).

The use of terlipressin did not reduce the need for mechanical ventilation, but it did reduce the duration of ventilation. The number of days free from mechanical ventilation in patients in the control group was 6.0 [1.0–18.0], in the study group – 16.0 [2.0–22.0], ($p = 0.039$).

Conclusion. The use of terlipressin as a supplement to norepinephrine is an effective and relatively safe treatment for hypotension in refractory septic shock.

Key words: sepsis, septic shock, vasopressor support, terlipressin

For citations: Kochkin A.A., Kadantseva K.K., Likhvantsev V.V. Two-component vasopressor therapy for septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 57–64. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64

Для корреспонденции:

Лихванцев Валерий Владимирович
E-mail: lik0704@gmail.com

Correspondence:

Valeriy V. Likhvantsev
Email: lik0704@gmail.com

Несмотря на новые методы диагностики и лечения, летальность при сепсисе и септическом шоке в настоящее время сохраняется на достаточно высоком уровне и достигает 50% [2, 3, 8]. При этом основной проблемой раннего периода сепсиса является сепсис-ассоциированная вазоплегия [13, 14]. Основным проявлением данного патологического синдрома является низкое системное сосудистое сопротивление, что клинически проявляется значительной гипотензией при нормальном или повышенном сердечном выбросе [19]. Обусловленная гипотензией гипоперфузия тканей утяжеляет

течение септического шока, провоцируя развитие полиорганной недостаточности [15, 20, 25], что во многом предопределяет исход лечения [7].

Ранняя целенаправленная терапия септического шока направлена на стабилизацию гемодинамики, целью которой является достижение среднего артериального давления 65 мм рт. ст. и выше [15]. Данный показатель достигается за счет проведения инфузионной терапии и применения вазопрессорных препаратов [4].

Начальная инфузионная терапия, проводимая для коррекции гиповолемии, подразумевает введе-

ние сбалансированных кристаллоидных растворов в дозе 30 мл/кг в течение первых 3 ч [5, 6, 21]; при безуспешности инфузии рекомендовано применение вазопрессорных препаратов [20]. Однако оправдано применение вазопрессоров и до окончания инфузионной терапии с целью ограничения ее объема, уменьшения риска развития органной недостаточности и увеличения выживаемости [1, 9].

Норадреналин (НА) является препаратом выбора при коррекции гипотензии, вызванной септическим шоком [20]. Его введение приводит к мобилизации сосудистого объема, возникновению умеренного инотропного эффекта [1], увеличению конечного диастолического объема и сердечного индекса [13]. Важным положительным свойством НА является то, что его введение не приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, а следовательно, не увеличивает потребность миокарда в кислороде [5].

Рефрактерный септический шок может потребовать введения высоких доз НА, что приводит к снижению эффективности вводимого препарата. Так, при превышении дозы в $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ происходит значительное снижение эффективности вазопрессора и для дальнейшего повышения артериального давления требуется экспоненциальное увеличение дозы [12, 16, 17]. Дальнейшее увеличение дозы вводимого препарата значительно повышает риск развития НА-опосредованных неблагоприятных реакций: дистального некроза пальцев, ишемии губ, пролежней, нарушения ритма сердца [11].

Современные клинические рекомендации предлагают в данной ситуации дополнительно использовать вазопрессин в дозе, не превышающей 0,03 ЕД/мин, или адреналин в дозе, необходимой для поддержания целевых показателей гемодинамики [20].

Использование комбинации двух адренергических препаратов может оказаться недостаточно эффективным ввиду снижения чувствительности соответствующих рецепторов, а увеличение суммарной дозы катехоламинов приводит к риску возникновения побочных эффектов [18]. Предотвратить подобные нежелательные реакции призвано сочетанное использование адренергических и неадренергических препаратов [1, 10, 15]. На территории России единственным разрешенным к клиническому применению вазопрессорным препаратом некатехоламинового ряда является терлипрессин (ТР). В настоящий момент имеются лишь пилотные исследования, указывающие на возможную эффективность комбинации НА и ТР [24, 26]. При этом не существует четких рекомендаций по применению ТР при септическом шоке, что ограничивает его использование в клинической практике.

Цель работы: изучить эффективность и безопасность применения ТР в качестве дополнительного вазопрессора при септическом шоке.

Общая характеристика больных и методы исследования

Протокол исследования и информированное согласие одобрены независимым комитетом по этике ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского».

Проведено одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование эффективности сочетанной терапии септического шока НА и ТР (группа исследования) по сравнению с монотерапией НА (контрольная группа). В исследование включено 79 пациентов с установленным диагнозом септического шока в соответствии с критериями «Сепсис-3» [21].

Критерии включения:

- возраст больных 18–75 лет;
- пациенты в состоянии септического шока, для поддержания целевых показателей гемодинамики которым требуется введение НА в дозе $\geq 0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$;
- промежуток времени не более 24 ч от начала развития септического шока;
- продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на момент включения в исследование не более 24 ч;
- оценка по SOFA на момент включения в исследование 8–14 баллов.

Критерии невключения:

- онкологическое заболевание;
- беременность;
- гемодинамически значимые пороки сердца.

Критерии исключения:

- хирургические осложнения, обусловленные оперативным вмешательством (массивная кровопотеря);
- повторное развитие септического шока во время пребывания в стационаре;
- отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании.

Согласие на участие в исследовании лиц в бессознательном состоянии подписывалось консилиумом врачей лечебного учреждения, законным представителем пациента (если возможно обеспечить его присутствие) и врачом-исследователем.

Тактика интенсивной терапии септического шока строилась в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign (SSC) [21]. Стартовая антибактериальная терапия подразумевала применение препаратов широкого спектра действия, после верификации возбудителя и определения чувствительности проводилась коррекция проводимой терапии. Основные принципы инфузионной терапии также определялись SSC [21]. Назначение низкомолекулярных гепаринов проводили всем пациентам, не имеющим признаков кровотечения. При высоком риске тромбоэмболических осложнений назначали терапевтическую дозу антикоагулянтов [23].

Круглосуточный мониторинг витальных функций проводили в соответствии с Гарвардским стандартом.

Решение о назначении ТР больному принималось индивидуально врачебным консилиумом, состоящим из врача (анестезиолога-реаниматолога), начальника отделения реанимации и лечащего врача или лиц, их замещающих.

Больные в зависимости от типа вазопрессорной поддержки были распределены в одну из групп:

- группа 1 (контрольная). Пациенты, вазопрессорную поддержку которым проводили НА в дозе, необходимой для поддержания целевых показателей гемодинамики (AD_{cp} более 65 мм рт. ст.). Включение в группу проводили ретроспективно на основании изучения историй болезни;

- группа 2 (исследовательская). Пациенты, вазопрессорную поддержку которым осуществляли двумя препаратами: инфузией ТР в фиксированной дозе $1,3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, а также инфузией НА в дозе, необходимой для поддержания целевых показателей гемодинамики. Продолжительность инфузии ТР ограничивалась 3 сут. При сохранении необходимости в вазопрессорной поддержке выше указанного срока использовали НА в возрастающих дозах, обеспечивающих поддержание целевых показателей гемодинамики.

Досрочное прекращение инфузии ТР было возможно при снижении потребности в НА $< 0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение 6 ч.

При возникновении осложнений, опосредованных введением ТР, инфузию препарата прекращали. Возобновление инфузии было возможно только спустя 6 ч, при условии регрессирования возникших осложнений.

Пациентам обеих групп при неэффективности проводимой вазопрессорной поддержки и достижения дозы НА в $1,0 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ по усмотрению лечащего врача в качестве дополнительной терапии начинали инфузию раствора адреналина в стартовой дозе $0,15 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, коррекцию вводимой дозы проводили с шагом $0,02 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ интервалом в 5 мин до достижения целевых параметров гемодинамики.

В ходе исследования оценке и статистическому анализу подвергли следующие показатели: среднее артериальное давление, частота возникновения острого почечного повреждения (ОПП), потребность в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ), длительность вазопрессорной поддержки, доза НА, необходимая для поддержания целевых показателей гемодинамики, длительность ИВЛ, концентрации креатинина и прокальцитонина, индекс оксигенации, 28-дневная летальность; проводился анализ комбинированных исходов.

Фиксирование показателей осуществляли в следующих контрольных точках: на момент включения в исследование, спустя 24, 48 и 72 ч. Категориальные показатели фиксировались на 28-е сут.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Statistica 7.0 и MedCalc 12.5.0. Данные, не отвечающие критериям нормального распределения, представлены в виде медианы и

межквартильного интервала. Межгрупповая статистическая значимость для непрерывных переменных определялась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Межгрупповое сравнение категориальных переменных проводили методом оценки частот. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование включено 79 пациентов с установленным диагнозом септического шока. Ретроспективно в контрольную группу включено 39 больных, группу исследования составили 40 больных, находившихся на лечении в отделениях реанимации в 2018–2019 гг.

Больные в обеих группах существенно не различались по антропометрическим, демографическим показателям, этиологии возникновения септического шока, клинико-лабораторным показателям (межгрупповые различия статистически незначимы; $p > 0,05$) (табл. 1).

Влияние на летальность и комбинированный исход

Использование ТР в качестве второго вазопрессорного агента обозначило тенденцию к снижению вероятности летального исхода при септическом шоке, но данный показатель оказался статистически незначимым: OR 0,86 [95% CI 0,35–2,09], $p = 0,74$.

В контрольной группе 28-дневная летальность составила 46,2% (18 больных), в группе исследования – 42,5% (17 больных). Проведенный анализ выживаемости методом построения кривой Каплана – Майера (рис. 1) не выявил статистически значимого снижения летальности в исследуемой группе ($p = 0,47$).

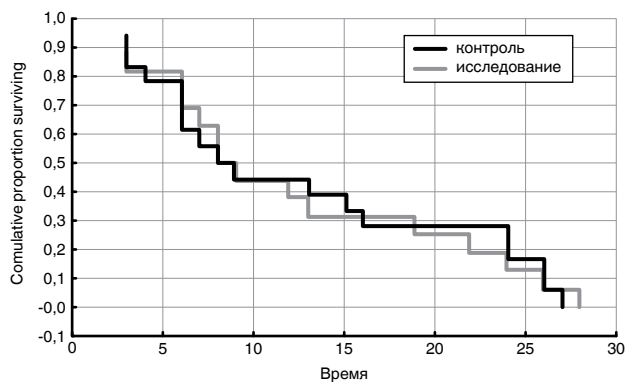


Рис. 1. Анализ выживаемости по кривой Каплана Майера

Fig. 1. Kaplan-Meier survival analysis

В течение всего периода наблюдения у пациентов исследуемой группы значимо не снизились шансы возникновения осложнений, являющихся также составляющими комбинированного исхода:

- ишемия пальцев: OR 1,5 [95% CI 0,23–9,5] при $p = 0,66$;

- мезентериальный тромбоз: OR 0,97 [95% CI 0,059–16,14] при $p = 0,98$;

Таблица 1. Характеристика групп пациентов и значение биохимических показателей на этапе включения в исследование**Table 1.** Description of the patients' groups and the value of biochemical parameters by inclusion in the study

Показатели	Контрольная группа, n = 39	НА+ТР, n = 40	P
Женщины, количество (%)	14 (36%)	17 (42,5%)	0,691
Возраст, годы	59,49 ± 8,24	59,98 ± 7,48	0,784
Масса тела, кг	79,56 ± 15,62	79,98 ± 17,31	0,912
Рост, см	173,51 ± 6,26	172,95 ± 7,76	0,724
ИМТ	26,38 ± 4,84	26,73 ± 5,44	0,768
ШНГ	12,0 [10,0–13,0]	11,0 [9,5–13,0]	0,593
ЧСС, уд/мин	97,0 [94,0–105,0]	90,5 [87,0–99,0]	0,233
АД _{ср} , мм рт. ст.	57,0 [54,0–59,0]	56,0 [54,0–58,0]	0,474
РаО ₂ /FIO ₂	189,0 [178,0–210,0]	195,0 [180,0–208,0]	0,845
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	136,0 [84,0–175,0]	140,0 [94,0–178,5]	0,483
Билирубин, мкмоль/л	26,0 [19,0–33,0]	27,0 [19,5–39,5]	0,195
Креатинин, мкмоль/л	115,0 [87,0–154,0]	132,0 [90,0–166,0]	0,133
Диурез, мл/сут	1 200,0 [700,0–1 900,0]	1 200,0 [500,0–2 400,0]	0,825
SOFA, баллы	11,0 [9,0–14,0]	10,5 [9,0–13,5]	0,798
НА, мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹	0,57 [0,53–0,62]	0,54 [0,53–0,61]	0,630
Лактат, ммоль/л	4,2 [2,9–5,5]	3,9 [3,1–5,5]	0,806
Прокальцитонин, нг/мл	12,6 [8,65–16,80]	11,96 [9,35–16,40]	0,941

Примечание: данные указаны как среднее ± стандартное отклонение и медиана [межквартильный интервал]

- диарея: OR 2,0 [95% CI 0,17–22,99] при $p = 0,58$;
- инфаркт миокарда или вновь выявленная ишемия: OR 2,0 [95% CI 0,17–22,99] при $p = 0,58$;
- нарушения ритма сердца: OR 0,63 [95% CI 0,1–4,0] при $p = 0,49$;
- ОПП: OR 0,63 [95% CI 0,26–1,54] при $p = 0,31$.

Зарегистрированные случаи ишемии пальцев не потребовали оперативного лечения в последующем. В исследуемой группе после прекращения инфузии ТР клинические проявления регрессировали полностью и при возобновлении инфузии препарата спустя 6 ч более не возникали.

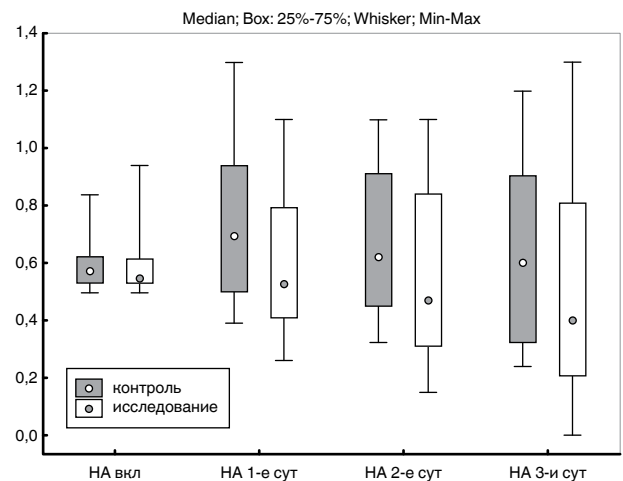
Применение ТР не повлияло на композитный исход в исследуемой группе: U-критерий Манна – Уитни не показал статистически значимой разницы между контрольной и исследуемой группами 1,0 [0–2,0] и 1,0 [0–2,0] при $p = 0,59$.

Потребность в вазопрессорной поддержке и проведении ИВЛ

Применение ТР позволило уменьшить потребность в НА в течение первых 3 сут. U-критерий Манна – Уитни показал статистически значимую разницу в среднесуточной потребности вазопрессора ($p = 0,015$) между контрольной и исследуемой группами в этот период 0,68 и 0,55 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ соответственно.

В течение всего периода введения ТР в группе исследования сохранялась статистически значимая разница в дозе НА, необходимого для поддержания целевых параметров гемодинамики (рис. 2):

- в 1-е сут доза НА составила: в контрольной группе – 0,69 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,5–0,94], в исследуемой – 0,53 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,41–0,79] ($p = 0,015$);

**Рис. 2.** Доза НА, необходимая для поддержания АД_{ср} не менее 65 мм рт. ст.

Примечание: доза НА представлена в виде медианы, межквартильного интервала, максимального и минимального значения

Fig. 2. The dose of norepinephrine to support the mean BP of at least 65 mm Hg.

Note: NA dose is presented as median, interquartile range, maximum and minimum values

- во 2-е сут: 0,62 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,45–0,91] – в контрольной группе, 0,47 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,31–0,84] – в группе исследования ($p = 0,013$);
- в 3-и сут: 0,6 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,32–0,90] – в контрольной группе, 0,4 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,21–0,81] – в группе исследования ($p = 0,036$).

Необходимость применения вазопрессорной поддержки в исследуемой группе сохранялась на протяжении 6,0 сут [5,0–8,0], в контрольной группе – в течение 8,0 сут [6,0–11,0], при этом статистические различия являлись статистически значимыми ($p = 0,023$).

Применение ТР не привело к снижению необходимости в проведении ИВЛ, в исследуемой группе она потребовалась 39 пациентам, в контрольной – 38 ($p = 0,56$). Использование препарата позволило сократить продолжительность вентиляции легких: в контрольной группе количество дней без ИВЛ – 6 [1–18], в группе исследования – 16 дней [2–22] ($p = 0,019$).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что ТР является единственным фактором влияния на длительность ИВЛ, имеющим статистически значимый коэффициент регрессии ($p = 0,039$).

Концентрация креатинина, частота ОПП и потребность в ЗПТ

Применение ТР привело к статистически значимому снижению концентрации креатинина в исследуемой группе:

- в 1-е сут концентрация креатинина составила: в контрольной группе – 126,0 [97,0–189,0], в исследуемой группе – 107,0 [80,5–136,5] ($p = 0,04$);

Таблица 2. Динамика показателей прокальцитонина (нг/мл)

Table 2. Changes of procalcitonin levels (ng/ml)

Группы	Включение	1-е сут	2-е сут	3-и сут
НА	12,6 [8,65–16,80]	10,2 [8,1–18,6]	8,48 [6,31–15,90]	7,1 [6,1–16,1]
НА + ТР	11,96 [9,35–16,40]	10,94 [7,40–16,17]	8,4 [6,70–14,75]	7,75 [6,30–13,65]
p	0,94	0,87	0,73	0,69

Примечание: здесь и в табл. 3 данные указаны как медиана [межквартильный интервал]

Применение ТР с 1-х сут приводило к снижению концентрации лактата в исследуемой группе:

- спустя 24 ч концентрация лактата в контрольной группе составила 3,9 [3,0–5,0], в исследуемой группе – 2,98 [2,50–4,65] при $p = 0,017$;

- спустя 48 ч концентрация лактата у пациентов контрольной группы составила 3,7 [2,7–4,7], группы исследования – 2,77 [2,40–4,25] при $p = 0,039$;

- спустя 72 ч у пациентов контрольной группы концентрация составила 3,4 [2,69–4,90], группы исследования – 2,62 [2,38–4,25] при $p = 0,012$.

SOFA

В исследуемой группе начиная с 1-х сут быстрее происходил регресс по шкале SOFA (рис. 3), что сохранялось на протяжении всего времени введения исследуемого препарата. В течение 1-х сут выявлена лишь тенденция к снижению показателя, и она не являлась статистически значимой ($p = 0,056$). Но уже со 2-х сут показатель различался более существенно и различия были статистически значимы (2-е сут – $p = 0,04$; 3-и сут – $p = 0,037$).

Регресс по шкале SOFA преимущественно происходил за счет снижения концентрации креатинина

- во 2-е сут: в контрольной группе – 126,0 [94,0–165,0], в исследуемой группе – 100,5 [86,0–128,0] ($p = 0,02$);

- в 3-и сут: в контрольной группе – 129,0 [91,0–168,0], в исследуемой группе – 91,0 [80,0–128,5] ($p = 0,03$).

Однако это никак не повлияло на частоту возникновения ОПП. В контрольной группе ОПП зарегистрировано у 22 (56%) из 39 человек, в исследуемой группе – у 18 (45%) из 40 человек, выявленные различия являются статистически незначимыми ($p = 0,56$).

Применение ТР не привело к снижению вероятности применения ЗПТ, OR 0,62 [95% CI 0,24–1,56] при $p = 0,31$. В группе исследования проведение ЗПТ потребовалось 12 (30%) пациентам, в то время как в контрольной группе 16 (41%) пациентам, выявленные различия являются статистически незначимыми ($p = 0,48$).

Изменение концентрации прокальцитонина и лактата

Применение ТР не продемонстрировало положительного эффекта на изменение сывороточной концентрации прокальцитонина, его концентрации были сопоставимы на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2).

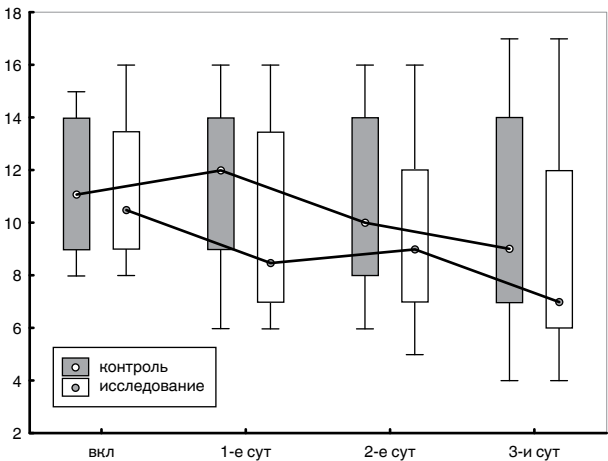


Рис. 3. Динамика состояния по шкале SOFA.

Примечание: показатели SOFA представлены в виде медианы, МКИ и максимального и минимального значения

Fig. 3. Changes in the state by the SOFA score

Note: The SOFA scores are presented as median, interquartile range, maximum and minimum values

и улучшения индекса оксигенации. Проведенное сравнение выявило, что применение ТР приводит

ло к статистически значимому улучшению данного показателя (табл. 3).

Таблица 3. Динамика индекса оксигенации

Table 3. Changes in oxygenation index

Группы	1-е сут	2-е сут	3-и сут
НА	204,0 [184,0–230,0]	238,0 [184,0–255,0]	221,0 [185,0–261,0]
НА + ТР	248,0 [190,5–321,5]	258,0 [217,0–307,5]	239,0 [215,0–311,0]
<i>p</i>	0,003	0,009	0,035

Применение ТР позволило значимо снизить время нахождения пациентов в отделении реанимации. Продолжительность пребывания пациентов контрольной группы составила 16 дней [8,0–24,0], а в группе исследования – 12 дней [8,0–14,5], $p = 0,04$.

Все это положительно сказалось на общем времени пребывания пациентов в стационаре: в группе исследования продолжительность госпитализации составила 19,5 дня [9,0–24,5], что было значительно ниже, чем в контрольной группе – 24 дня [9,0–29,0], однако выявленные различия не являются статистически значимыми ($p = 0,12$).

Обсуждение результатов

Проведенное исследование не выявило положительного эффекта ТР на 28-дневную летальность при септическом шоке, хотя ранее опубликованные работы свидетельствовали о такой возможности, продемонстрировав значительное улучшение 7-дневной выживаемости [22, 26]. Отсутствие благоприятного воздействия на 28-дневную летальность, возможно, связано с тем, что непродолжительная инфузия ТР (в течение 3 сут) не позволила преодолеть пациенту ранний период септического шока. Прекращение инфузии препарата приводило к повторному дефициту эндогенного вазопрессина и развитию стойкой гипоперфузии, возникновению необратимых нарушений микроциркуляции и, как следствие, развитию летальных осложнений.

Проведенный анализ композитного исхода не выявил статистической значимости между группами, это позволяет говорить о том, что использование ТР в качестве дополнительного вазопрессорного агента не приводит к увеличению частоты вазопрессор-ассоциированных побочных эффектов по сравнению с монотерапией НА. Полученные данные разнятся с ранее опубликованными, в которых говорится о значительном снижении частоты подобных реакций при применении комбинации НА и ТР по сравнению с монотерапией НА [26]. Полученные разночтения обусловлены более коротким периодом наблюдения (7 сут) по сравнению с проведенным нами исследованием.

Необходимость применения вазопрессорной поддержки и ИВЛ, по-видимому, снижена за счет

сокращения продолжительности раннего периода септического шока, что отмечают и другие авторы [9, 20]. Применение ТР, предположительно, ограничивает дальнейшее развитие тканевой гипоксии, прогрессирование полиорганной недостаточности и возникновение необратимых изменений в органах и тканях. Это позволяет сократить период восстановления пациентов – уменьшает потребность в вазопрессорной поддержке и проведении ИВЛ и, как следствие, длительность нахождения пациентов в отделении реанимации.

В ходе исследования подтверждено, что небольшая доза ТР, использованная в качестве дополнительного вазопрессорного агента, позволяет улучшить центральную гемодинамику пациентов в состоянии септического шока. Достижение данного положительного эффекта стало возможным, по мнению X. Xiao et al., за счет увеличения тонуса сосудов микроциркуляторного русла и увеличения тканевого кровотока [26]. Именно с данным положительным действием ТР, по всей вероятности, связаны снижение концентрации лактата в артериальной крови, улучшение доставки кислорода и, как следствие, статистически значимое повышение индекса оксигенации, выявленные в ходе данного исследования.

В данном исследовании обнаружено статистически значимое снижение степени органной дисфункции в раннем периоде септического шока. Данный эффект сохранялся только на протяжении периода введения ТР, и начиная с 4-х сут не выявлено статистически значимой разницы по шкале SOFA. По всей видимости, незначительный объем выборки не позволил продемонстрировать положительный эффект ТР на степень органной дисфункции, несмотря на более быстрое ее восстановление у пациентов исследуемой группы.

Все это позволяет говорить о том, что применение небольшой дозы ТР в качестве второго вазопрессорного агента является эффективным методом лечения резистентного септического шока.

Выводы

1. Применение ТР позволяет снизить степень органной дисфункции в раннем периоде септического шока: в 1-е сут по шкале SOFA она достигла 12 баллов [9–14], в исследуемой группе –

8,5 [7,0–13,5]; на 2-е сут – 10 [8–14] и 9 [7–12]; на 3-и сут – 6 [7–14] и [6–12] соответственно.

2. Применение ТР позволило сократить длительность вазопрессорной поддержки. Необходимость применения вазопрессоров в контрольной группе сохранялась на протяжении 8 сут [6,0–11,0],

а в исследуемой группе – в течение 6 сут [5,0–8,0] ($p = 0,023$).

3. Применение ТР сокращает период ИВЛ. Количество дней, свободных от ИВЛ, у пациентов в контрольной группе составило 6,0 [1,0–18,0], в исследуемой группе – 16,0 [2,0–22,0] ($p = 0,039$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдейкин С. Н., Тюрин И. Н., Козлов И. А. Коррекция гемодинамики при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 19–26. ISSN: 2078-5631.
2. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Громова Е. Г. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. – М.: ИД «АВВпресс», 2018. – 416 с. ISBN: 978-5-903018-55-0.
3. Ильина Я. Ю., Фот Е. В., Изотова Н. Н. и др. Динамические тесты для оценки восприимчивости к инфузионной нагрузке при септическом шоке // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 108–112. doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-2-108-112.
4. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. Под редакцией И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Т. 2. – 1056 с. ISBN: 978-5-9704-5018-5.
5. Руднов В. А., Кулабухов В. В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4–11. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
6. Сапичева Ю. Ю., Лихванцев В. В., Петровская Э. Л. и др. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. – М., 2015. – 35 с. ISBN: 978-5-98511-299-3.
7. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под редакцией академика РАН Б. Р. Гельфанда. – 4-е издание, дополненное и переработанное. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017 г. ISBN: 978-5-8948-1988-4.
8. Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Проценко Д. Н. и др. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии много профильного стационара // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 42–57. doi: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
9. Arslantas M. K., Gul F., Kararmaz A. et al. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis // Intens. Care Med. Exp. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 417–418. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A417.
10. Asfar P., Meziani F., Hamel J. et al. High versus low blood-pressure targets in patients with septic shock // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, № 17. – P. 1583–1593. doi: 10.1056/NEJMoa1312173.
11. Auchet T., Regnier M.-A., Girerd N. et al. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy // Ann. Intens. Care. – 2017. – Vol. 7. – P. 43–51. doi: 10.1186/s13613-017-0261-x.
12. Bassi E., Park M., Azevedo L. C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock // Crit. Care Res. Pract. – 2013. – Article ID 654708, 10 p. doi: 10.1155/2013/654708.
13. Beurton A., Ducrocq N., Auchet T. et al. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock // Shock. – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 214–218. doi: 10.1097/SHK.0000000000000579.
14. Burgdorff A.-M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms // J. Int. Med. Res. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 1303–1310. doi: 10.1177/0300060517743836.
15. Colling K. P., Banton K. L., Beilman G. J. Vasopressors in sepsis // Surgical Infect. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 202–207. doi:10.1089/sur.2017.255.
16. Jentzer J. C., Coons J. C., Link C. B. et al. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 249–260. doi: 10.1177/1074248414559838.

REFERENCES

1. Avdeykin S.N., Tyurin I.N., Kozlov I.A. Management of hemodynamics in severe community acquired pneumonia, complicated by acute respiratory distress syndrome. *Meditsinsky Alfavit*. 2018, vol. 18, no. 2, pp. 19–26. (In Russ.) ISSN: 2078-5631.
2. Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Gromova E.G. *Sepsis: izbrannyye voprosy diagnostiki i lecheniya*. [Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment]. Moscow, ID ABVPress Publ., 2018, 416 p. ISBN: 978-5-903018-55-0.
3. Ilyina Ya.Yu., Fot E.V., Izotova N.N. et al. Dynamic tests for assessing susceptibility to infusion load in septic shock. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2018, vol. 63, no. 2, pp. 108–112. (In Russ.) doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-2-108-112.
4. *Intensivnaya terapiya. Natsionalnoye rukovodstvo: v 2 t.* [Intensive care. National guidelines. 2 volumes]. I.B. Zabolotskikh, D.N. Protsenko, eds., 2nd edition, reviewed and supplemented. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, vol. 2, 1056 p. ISBN: 978-5-9704-5018-5.
5. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 4–11. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
6. Sapicheva Yu.Yu., Likhvantsev V.V., Petrovskaya E.L. et al. *Taktika vedeniya patsiyentov s sepsisom i septicheskim shokom v mnogoprofilnom stacionare*. [Management of patients with sepsis and septic shock in a multidisciplinary hospital]. Moscow, 2015, 35 p. ISBN: 978-5-98511-299-3.
7. *Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lecheniye*. [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment]. Academician of RAS, B.R. Gelfand, eds., 4th ed., reviewed and supplemented. Moscow, OOO Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2017, ISBN: 978 (-5)-8948-1988-4.
8. Tyurin I.N., Avdeykin S.N., Protsenko D.N. et al. Epidemiology of sepsis in patients admitted to the intensive care unit of a multi-specialty hospital. *Obschaya Reanimatologiya*, 2019, vol. 15, no. 4, pp. 42–57. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
9. Arslantas M.K., Gul F., Kararmaz A. et al. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis. *Intens. Care Med., Exp.* 2015, vol. 3, no. 1, pp. 417–418. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A417.
10. Asfar P., Meziani F., Hamel J. et al. High versus low blood-pressure targets in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 17, pp. 1583–1593. doi: 10.1056/NEJMoa1312173.
11. Auchet T., Regnier M.-A., Girerd N. et al. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann. Intens. Care*, 2017, vol. 7, pp. 43–51. doi: 10.1186/s13613-017-0261-x.
12. Bassi E., Park M., Azevedo L. C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit. Care Res. Pract.*, 2013, Article ID 654708, 10 p. doi: 10.1155/2013/654708.
13. Beurton A., Ducrocq N., Auchet T. et al. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. *Shock*, 2016, vol. 46, no. 2, pp. 214–218. doi: 10.1097/SHK.0000000000000579.
14. Burgdorff A.M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J. Int. Med. Res.*, 2018, vol. 46, no. 4, pp. 1303–1310. doi: 10.1177/0300060517743836.
15. Colling K.P., Banton K.L., Beilman G.J. Vasopressors in sepsis. *Surgical Infect.*, 2018, vol. 19, no. 2, pp. 202–207. doi:10.1089/sur.2017.255.
16. Jentzer J.C., Coons J.C., Link C.B. et al. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2015, vol. 20, no. 3, pp. 249–260. doi: 10.1177/1074248414559838.

17. Khanna A., English S. W., Wang X. S. et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 419–430. doi: 10.1056/NEJMoa1704154.
18. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 139–149. doi: 10.1186/s13054-018-1967-3.
19. Lambden S., Creagh-Brown Ben C., Hunt J. et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 174–182. doi: 10.1186/s13054-018-2102-1.
20. Leone M., Asfar P., Radermacher P. et al. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 101–107. doi:10.1186/s13054-015-0794-z.
21. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Int. Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
22. Septra N., Nassar A. P., Cardoso S. O. et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and metaanalysis of nine randomized controlled trials // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 154–164. doi: 10.1186/cc11469.
23. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
24. Svoboda P., Scheer P., Kantorova I. et al. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock // *Hepato-gastroenterology.* – 2012. – Vol. 59, № 116. – P. 1043–1047. doi: 10.5754/hge10550.
25. Vincent J-L., De Backer D. Circulatory shock // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 18. – P. 1726–1734. doi:10.1056/NEJMra1208943.
26. Xiao X., Zhang J., Wang Y. et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow // *J. Surgical Res.* – 2016. – Vol. 200, № 1. – P. 274–282. doi: 10.1186/s12871-020-00965-4.
17. Khanna A., English S.W., Wang X.S. et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 377, pp. 419–430. doi: 10.1056/NEJMoa1704154.
18. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2013, vol. 11, pp. 139–149. doi: 10.1186/s13054-018-1967-3.
19. Lambden S., Creagh-Brown Ben C., Hunt J. et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 174–182. doi: 10.1186/s13054-018-2102-1.
20. Leone M., Asfar P., Radermacher P. et al. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, pp. 101–107. doi:10.1186/s13054-015-0794-z.
21. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Int. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
22. Septra N., Nassar A.P., Cardoso S.O. et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and metaanalysis of nine randomized controlled trials. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, pp. 154–164. doi: 10.1186/cc11469.
23. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
24. Svoboda P., Scheer P., Kantorova I. et al. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock. *Hepato-Gastroenterology*, 2012, vol. 59, no. 116, pp. 1043–1047. doi: 10.5754/hge10550.
25. Vincent J-L., De Backer D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 18, pp. 1726–1734. doi:10.1056/NEJMra1208943.
26. Xiao X., Zhang J., Wang Y. et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J. Surgical Res.*, 2016, vol. 200, no. 1, pp. 274–282. doi: 10.1186/s12871-020-00965-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»,
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Кочкин Александр Александрович

научный сотрудник отделения реаниматологии.
Тел./факс: +7 (495) 929 58 04.
E-mail: favor2991@mail.ru

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отделения реаниматологии.
Тел.: +7 (495) 694 65 05.
E-mail: lik0704@gmail.com

Каданцева Кристина Кирилловна

НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского,
научный сотрудник лаборатории
органопroteкции при критических состояниях.
Тел./факс: +7 (495) 641 30 06.
E-mail: kristina161093@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute,
61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.

Aleksandr A. Kochkin

Researcher of Intensive Care Department.
Phone/Fax: +7 (495) 929 58 04.
Email: favor2991@mail.ru

Valeriy V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (495) 694 65 05.
Email: lik0704@gmail.com

Kristina K. Kadantseva

V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General
Reanimatology,
Researcher of the Laboratory
of Organ Protection in Critical States.
Phone/Fax: +7 (495) 641 30 06.
Email: kristina161093@gmail.com