

*European Journal of Anaesthesiology 2021, 38:659–663*

DOI:10.1097/EJA.0000000000001508

Обзорная статья

???????? ?????????????????? ?? ?????????? ?????????? ? ??????????? ? ??????????: ??????

???????? ?????????????????? ??????? **«Vasopressor effects on venous return in septic patients: a review».**

????????: Aarne Feldheiser, Simon Gelman, Michelle Chew and Matthias Stopfkuchen-Evans

*Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CCM, CVK), Charite – Universita¨tsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universita¨t Berlin, Humboldt-Universita¨t zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin (AF), Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, Evang. Kliniken Essen-Mitte, Huysens-Stiftung/Knappschaft, Essen, Germany (AF), Brigham and Women’s Hospital,*

*Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States of America (SG, M-SE)*

*Department of Anaesthesia and Intensive Care, Biomedical and Clinical Sciences, Link€oping University, Link€oping, Sweden (MC)*

????????? ??????: ??????????????, ?????????? ??????????, ?????????, ?????????????? ???, ??????????????  
????????????? ?????????????????, ?????????????????, ?????????????????, ?????????????????

Данная работа направлена на обеспечение целостного физиологического обзора сердечно-сосудистой системы, что позволит более тщательно подходить к выбору вазопрессора при лечении пациентов с сепсисом. Здесь мы обсудим не только фармакологическое влияние вазопрессоров на артерии/артериолы, но и влияние вазопрессоров на другие компоненты циркуляции, такие как вены и микроциркуляция, что все вместе нарисует нам целостную картину для последующего принятия рационального решения. Рукопись базируется на литературном поиске в PubMed, при котором использовались следующие ключевые слова: сепсис, венозный возврат, венозное сопротивление, среднее давление циркуляции и среднее системное давление наполнения, вазопрессин, норэпинефрин, вазопрессор. Поиск был завершен в ноябре 2020 года. Цитируется библиография соответствующих публикаций, экспертное мнение авторов основано на их исследовательской деятельности в этой области.

У пациентов с сепсисом ключевым элементом начальной терапии является интенсивная инфузионная терапия (ресусцитация/реанимация жидкостью). Если инфузионная терапия не приводит к стабилизации гемодинамики и у пациента развивается септический шок, для сохранения органной перфузии требуется уже терапия вазопрессорами. На основании практически всех доступных исследований вазопрессором первой линии является норэпинефрин, и данная рекомендация закреплена в клиническом руководстве «Компании за выживание при сепсисе» (англ. the Surviving Sepsis Campaign) [1].

По сравнению с допамином, норэпинефрин обладает большим потенциалом в реверсии гипотензии у пациентов с септическим шоком, а его применение ассоциируется со снижением летальности и с более низкой частотой развития аритмий [2, 3]. Несмотря на то, что исследования, в которых сравнивались норэпинефрин и эпинефрин, не нашли разницы в летальности, применение эпинефрина связано с большей частотой осложнений – например, при сепсисе эпинефрин может оказывать неблагоприятное воздействие на циркуляцию в висцеральных органах и увеличивать продукцию лактата с развитием гиперлактатемии. Все эти нежелательные эффекты эпинефрина лишний раз свидетельствуют в пользу применения норэпинефрина [3,4]. Для фенилэфрина имеются очень ограниченные данные по его применению для лечения септического шока, но следует помнить о том, что фенилэфрин способен вызывать выраженную вазоконстрикцию в висцеральных органах [5].

Концентрации вазопрессина в плазме у пациентов с септическим шоком, согласно имеющимся сообщениям, растут в начальной фазе, но в последующем концентрация

вазопрессина снижается до нормальных значений между 24 и 48 часами, что дает возможность предположения об относительном дефиците вазопрессина при тяжелой гипотензии [6]. Высокие дозы вазопрессина ассоциируются с развитием ишемии пальцев, висцеральных органов и сердца [7]. Тем не менее подобное не мешает некоторым исследователям полагать, что небольшие дозы вазопрессина могут быть эффективными тогда, когда вазопрессорная терапия норэпинефрином не приводит к увеличению среднего артериального давления и, таким образом, вазопрессин может применяться как терапия спасения у пациентов с рефрактерным септическим шоком [1].

Но нам следует знать, что помимо явных эффектов вазопрессина, реализующихся через рецептор V1, что приводит к снижению степени вазодилатации, снижению сосудистой утечки и снижению тканевого отека, имеются еще и V1b и V2 рецепторы, через которые реализуются уже другие эффекты вазопрессина в виде увеличения факторов прокоагуляции, задержки воды и соли, выпуска оксида азота и адренокортикотропного гормона (АКТГ) [8, 9]. Вследствие этого селективный агонист рецептора V1a, селепрессин, выглядел более физиологичным, по сравнению с вазопрессином, для пациентов с септическим шоком и вызывал большие надежды на то, что его применение приведет к снижению режима дозирования норэпинефрина, одновременно с этим снижая тканевые отеки. Но недавно опубликованное исследование, выполненное Laterre et al. [10], не показало никаких полезных эффектов от применения агониста V1a рецептора на свободные от вентилятора дни и на свободные дни от вазопрессоров, а также не показало никакого влияния на летальность, на свободные от почечно-заместительной терапии дни.

Для обсуждения причин, по которым это исследование селепрессина привело к отрицательным результатам, даже несмотря на обнадеживающие патофизиологические эффекты, нам следует рассмотреть и другие составные части циркуляции, вовлеченные в септический шок. Влияние вазопрессина на гемодинамику имеет такие явные эффекты, как увеличение среднего артериального давления и/или снижение дозы норэпинефрина. Все эти клинические параметры могут быть измерены в любых условиях, а улучшение артериального давления перфузии, предположительно, улучшает и клинические исходы у пациентов с септическим шоком.

Но нам необходимо принимать во внимание и вторичные эффекты при применении вазопрессоров, отличные от увеличения артериального давления. Любая вазоконстрикция ведет к изменениям распределения сердечного выброса в органах и к перемещению объема крови из податливых венозных сосудов в неподатливые или наоборот (англ. compliant and noncompliant vascular beds) [11 — 13]. Этот эффект изменяет объем венозного возврата в правый желудочек и увеличивает соотношение стрессового венозного объема к не-стрессовому венозному объему. Для дальнейшего объяснения таких последствий артериальной вазоконстрикции на венозный возврат нам необходимо рассмотреть некоторые аспекты физиологии венозной системы. Внутрисосудистое давление на входе в посткапиллярные венулы, как это показано в эксперименте, равно среднему давлению наполнения циркуляции (англ. the mean circulatory filling pressure или MCFP) (Рис. 1а). MCFP определяет градиент давления в

правом желудочке сердца, который необходим для поддержания венозного возврата. Градиент давления обычно низкий, но и сопротивление венозному возврату также низкое (Рис. 1а).

На рисунке 1b показано, что артериальная вазоконстрикция, если она ассоциируется с небольшим подъемом артериального давления, снижает МСФР, тем самым снижая венозное давление и последующее венозное наполнение сосудистого русла, как результат эластической отдачи растянутой гладкой мускулатуры сосудистой стенки [14]. И наоборот, артериальная вазодилатация увеличивает МСФР и увеличивает заполнение податливых венозных сосудов (Рис. 1с) [14].

Но у пациента с септическим шоком представлена не только артериальная вазодилатация, но и увеличение венозного сопротивления в посткапиллярных венах на фоне значительной вазодилатации небольших, средних и больших венозных сосудов (Таб. 1). Все это ведет к увеличению МСФР [11, 12, 14] вместе с увеличением венозного внутрисосудистого давления. А уже увеличение сопротивления в посткапиллярных венах ведет к значительному падению внутрисосудистого давления между посткапиллярными венами и небольшими венами [12] и, как результат, движущее давление для венозного возврата между небольшими венами и правым предсердием становится практически равным нулю, что еще больше усугубляется существующей при сепсисе венозной вазодилатацией (Рис. 1d, 2с и d). Небольшие вены являются самой растяжимой частью циркуляции (Таб. 1) [11]. Следствием является скопление венозной крови в податливых венах сосудистого русла с массивным снижением венозного возврата в правый желудочек. Увеличение венозного сопротивления в посткапиллярных венах по причине эндотелиального и периваскулярного отека не может быть модифицировано вазопрессорной терапией (Таб. 1). Таким образом, идеальный вазопрессор для терапии септического шока должен противодействовать венозной вазодилатации, особенно в небольших венах для того, чтобы обеспечить градиент давления в венозной системе для сохранения венозного возврата. Норэпинефрин, подобно любому  $\alpha$ -агонисту, обладает возможностью вызывать венозную вазоконстрикцию, тем самым увеличивая преднагрузку за счет увеличения как внутрисосудистого венозного давления, так и стрессового объема (как показано на Рис. 2с и d) [15, 16]. Норэпинефрин увеличивает венозный возврат и сердечный выброс как при эндотоксических [16], так и при не-эндотоксических состояниях, но здесь следует иметь в виду, что сама по себе эндотоксемия снижает реакцию артерий на норэпинефрин [17]. В дополнение к эффектам веноконстрикции было показано, что норэпинефрин также может увеличивать венозное сопротивление, но в меньшей степени [16]. Интересно, что ингибитор синтазы оксида азота, N<sup>ω</sup>-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME), может восстанавливать чувствительность артерий к норэпинефрину, но в венах такого эффекта не наблюдается [17].

В отличие от норэпинефрина, вазопрессин практически не оказывает своего влияния на венозный комплаэнс [18], и увеличивает венозное сопротивление [19] с увеличением не-стрессового венозного объема [20]. Понятия «стрессовый объем» и «не-стрессовый объем» подробно рассмотрены в других работах [13, 21], так что здесь мы не будем подробно на этом останавливаться. Кратко, не-стрессовый объем - объем крови в венах с

трансмуральным давлением равным нулю, служит резервным объемом крови, который может быть мобилизован в циркуляцию в случае необходимости. Стрессовый объем - объем крови в венах, вызывающий увеличение трансмурального давления в венах, определяет МСФР и напрямую влияет на венозный возврат и сердечный выброс. Экспериментальные данные показывают, что инфузия вазопрессина способна увеличить среднее артериальное давление на 25%, но такой эффект сопровождается значительным снижением стрессового объема и сердечного выброса [22].

Снижение дозы норэпинефрина при применении вазопрессина может привести к снижению венозного возврата, изменениям в распределении объема крови между податливыми и не-податливыми венами и, тем самым, нести ответственность за снижение преднагрузки [16, 22, 23]. Расширенный мониторинг гемодинамики возможно и будет способен определить такие изменения, но в исследовании Laterre et al.[10] не было указаний на применение такого расширенного мониторинга гемодинамики.

Исследование должно поднимать вопрос о том, каким образом оценивать ответ на вазопрессорную терапию у пациентов с сепсисом. Идеальный вазопрессор должен влиять на сопротивление артериальных сосудов чтобы противодействовать септической микроартериальной вазоплегии и, тем самым, сохранять перфузионное артериальное давление. Применение идеального вазопрессора позволит избежать снижения сердечного выброса и поддержать перфузию основных органов, таких как органы брюшной полости и почек. Дополнительно, применение вазопрессоров должно приводить к противодействию значительной венозной дилатации, что позволит мобилизовать не-стрессовый объем для сохранения сердечно-сосудистого потока. Катехоламины способны оказывать подобные воздействия [22], но теряют эту способность при эндотоксемии [17]. Что же касается вазопрессина, то оказать подобное катехоламинам воздействие он не может ни при каких обстоятельствах [19, 20, 22].

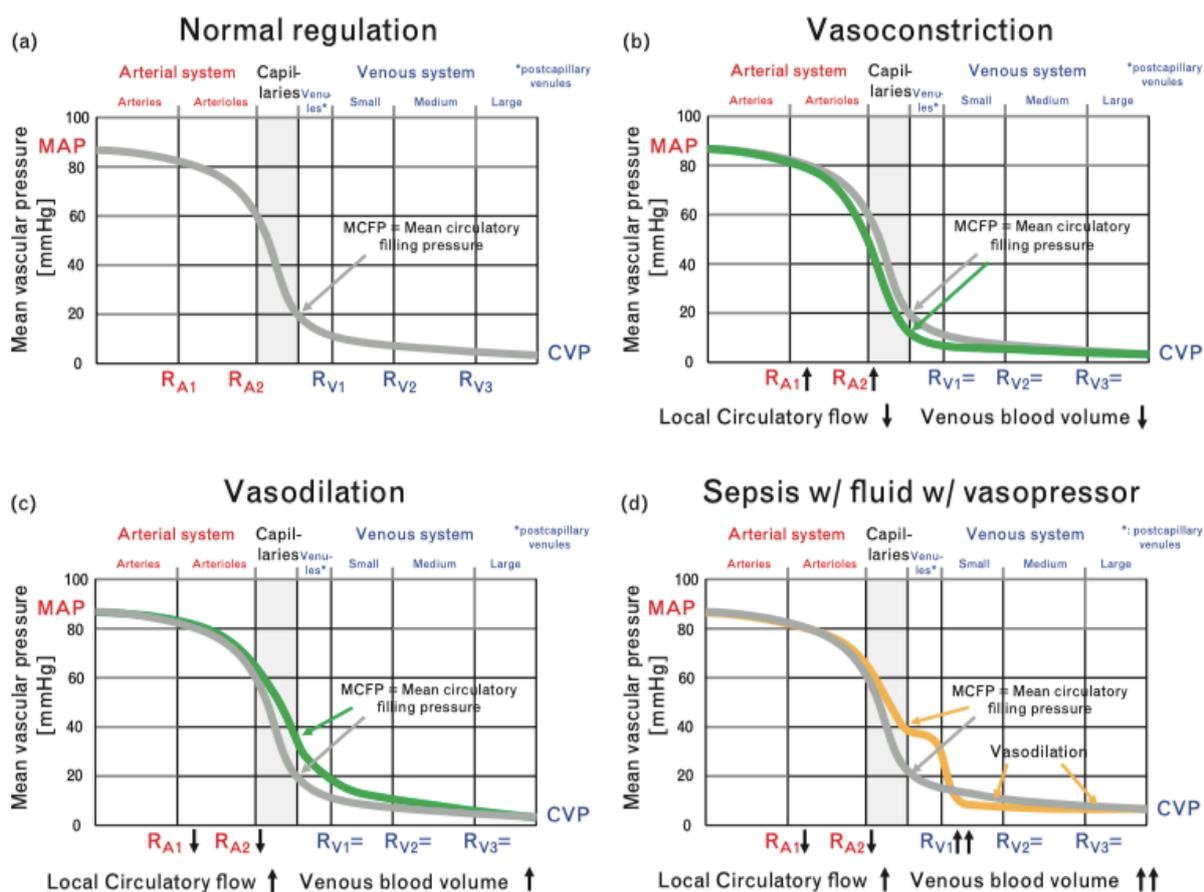
Чрезмерное внимание, что уделяют клиницисты артериальному давлению, которое легко измерить и с помощью которого они пытаются оптимизировать работу сердечно-сосудистой системы, не оставляет времени на оценку эффектов от вазопрессоров на микроциркуляцию, на венозный возврат, на перфузию висцеральных органов, на производительность правого желудочка сердца и на циркуляцию в легких, что все вместе составляет более трех четвертей всего объема системы циркуляции [24, 25].

Таким образом, наш обзор может послужить хорошим примером того, как в будущем следует проводить исследования, в которых будет оцениваться эффективность вазопрессорной терапии у пациентов с сепсисом. Мы предлагаем проводить оценку вазопрессорной терапии путем измерения тех эффектов, что она оказывает на микроциркуляцию, венозный возврат, легочную перфузию и общую функцию сердца. Такой подход может быть более подходящим для целей оптимизации гемодинамического статуса, чем только лишь сосредоточение внимания на повышении среднего артериального давления или снижении режима дозирования норэпинефрина. Мы предлагаем, что бы все будущие исследования включали в себя:

- измерение сердечного выброса по методологии, независимой от артериального давления, для более точной оценки влияния на венозный возврат;
- переменные производительности сердца для избежания негативного влияния увеличения постнагрузки;
- маркеры состояния микроциркуляции для изучения ответной реакции на введение вазопрессоров.

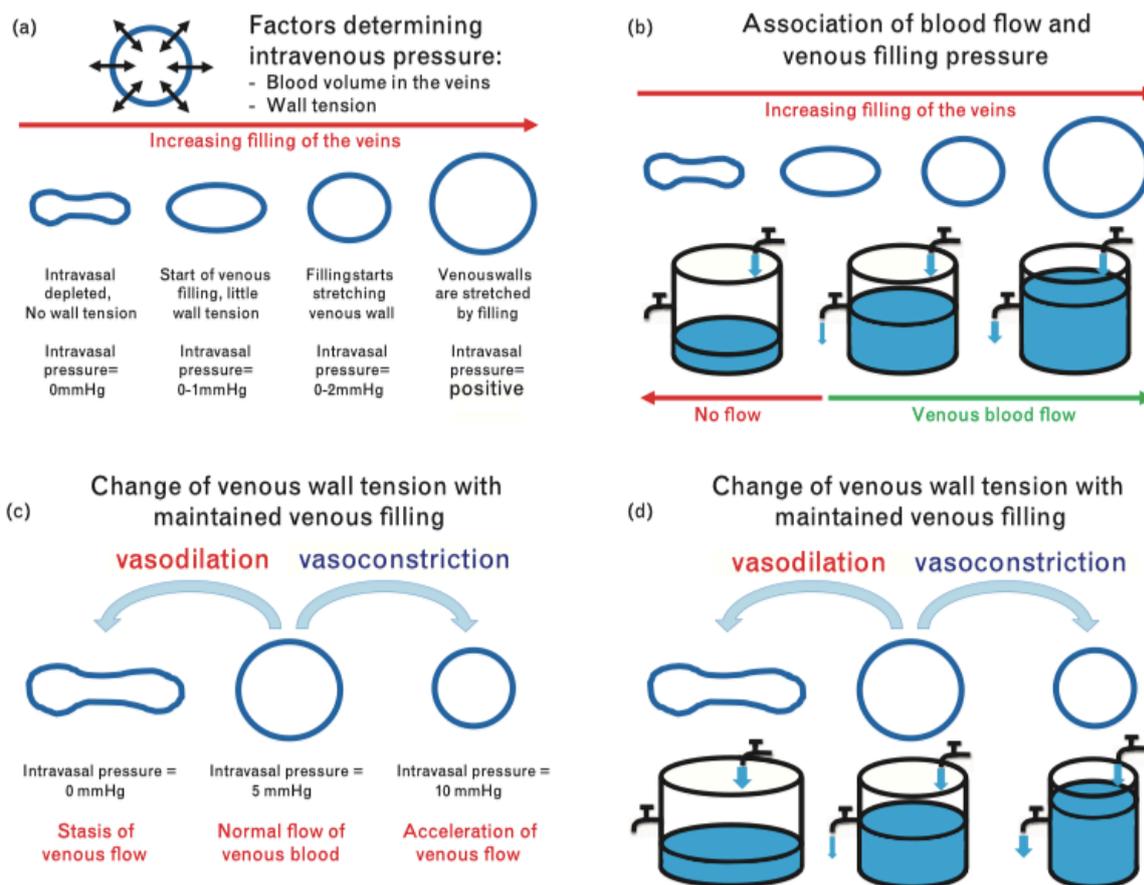
Такое расширенное понимание состояния гемодинамики позволит нам «наполнить светом черный ящик» пациента с сепсисом и намного лучше оценивать предлагаемые сейчас и будущие варианты лечения.

**Fig. 1** Mean vascular pressure gradient in a compliant vascular bed



Schema of the mean vascular pressure gradient along the different types of vessels within a compliant vascular bed under normal regulation (a), during micro-arterial vasoconstriction (b) and vasodilation (c) and in septic conditions after fluid and vasopressor therapy (d).<sup>11-14</sup>

**Fig. 2** Factors determining intravascular pressure and venous filling and their impact on venous flow



Schema of the factors determining intravenous pressure in association with filling of the veins and during changes of venous wall tension. (a) Schema showing the influence of increasing venous vascular filling on the vessel shape and on the intravascular pressure. (b) Association between increasing venous filling and blood flow. The filling of the reservoir below the tap exemplifies unstressed volume and above the tap stressed volume. (c) Influence of changing venous wall compliance with maintained venous filling on the shape of the vessels, on the intravascular pressure, and on the venous blood flow and (d) on the analogy of the filling of the reservoir changing the relationship between unstressed and stressed volumes.<sup>13</sup>

# EJA

**Table 1** Types of venous vessels and their characteristics<sup>11</sup>

Type of veins	Diameter	Relevant smooth muscle	Innervation	Change during sepsis	Feature characteristics
Postcapillary venules	7 to 20 μm	-	-	Increase of resistance	Offer the greatest resistance, cannot constrict
Small veins in compliant beds (e.g. splanchnic, cutaneous)	20 to 150 μm	+++	+++	Vasodilation	Most distensible portion
Small veins in noncompliant beds (e.g. muscles)	20 to 150 μm	+	Insignificant	Vasodilation	
Medium-to-large veins/conduit veins	> 150 μm	+	+	Vasodilation	Offer the least resistance

## References

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552.
2. Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Crit Care Med* 2006; 34:589–597.
3. Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2015; 10:e0129305. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234.
4. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234.
5. Zhou F, Mao Z, Zeng X-T, et al. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:10471059.
6. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758.

7. Dunser MW, Mayr AJ, Tu¨r A, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31:1394–1398.
8. Kortenoeven MLA, Pedersen NB, Rosenbaek LL, et al. Vasopressin regulation of sodium transport in the distal nephron and collecting duct. *Am J of Physiol Renal Physiol* 2015; 309:F280–F299.
9. Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, et al. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J Clin Invest* 2000; 106:107–116.
10. Laterre P-F, Berry SM, Blemings A, et al., SEPSIS-ACT Investigators. Effect of selepressin vs placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:1476–1485.
11. Rowell LB. Human circulation - regulation during physical stress, chapter 3: the venous system. Oxford, New York: Oxford University Press; 1986. Hiesmayr M, Jansen JR, Versprille A. Effects of endotoxin infusion on mean systemic filling pressure and flow resistance to venous return. *Pflugers Arch* 1996; 431:741–747.
12. Hiesmayr M, Jansen JR, Versprille A. Effects of endotoxin infusion on mean systemic filling pressure and flow resistance to venous return. *Pflugers Arch* 1996; 431:741–747.
13. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology* 2008; 108:735–748.
14. Rowell LB. Human circulation - regulation during physical stress, chapter 2: general principles of vascular control. Oxford, New York: Oxford University Press; 1986.
15. Schwarz B, Hofst€otter H, Salak N, et al. Effects of norepinephrine and phenylephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Intensive Care Med* 2001; 27:593–601.
16. Persichini R, Silva S, Teboul J-L, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40:3146–3153.

17. Datta P, Magder S. Hemodynamic response to norepinephrine with and without inhibition of nitric oxide synthase in porcine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1987–1993.
  
18. Aldasoro M, Mauricio MD, Serna E, et al. Effects of aspirin, nimesulide, and SC-560 on vasopressin-induced contraction of human gastroepiploic artery and saphenous vein. *Crit Care Med* 2008; 36: 193–197.
  
19. Lee RW, Standaert S, Lancaster LD, et al. Cardiac and peripheral circulatory responses to angiotensin and vasopressin in dogs. *J Clin Invest* 1988; 82:413–419.
  
20. Martin DS, McNeill JR. Whole body vascular capacitance response to vasopressin is mediated by autonomic function. *Am J Physiol* 1991; 261 (2 pt 2):H493–H499.
  
21. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care* 2016; 20:271.
  
22. Emerson TE. Effects of angiotensin, epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on venous return. *Am J Physiol* 1966; 210:933–942.
  
23. Tabrizchi R, Ford CA. A comparison between haemodynamic effects of vasopressin analogues. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 370:340–346.
  
24. Hainsworth R. The importance of vascular capacitance in cardiovascular control. *Physiology* 1990; 5:250–254.
  
25. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 1983; 63:1281–1342.