

УДК 616-002.153

## ОПРОС ВРАЧЕЙ О ПРИМЕНЕНИИ НОРАДРЕНАЛИНА (НОРЭПИНЕФРИН) ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ В КАЗАХСТАНЕ

Е.А. МЕРЕНКОВ, М.С. ХУДАЙБЕРГЕНОВА

КФ УМС «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана, Республика Казахстан



Меренков Е.А.

Статья посвящена адреномиметику Норадреналину (норэпинефрин) и практическому применению его в Казахстане при септическом шоке.

Согласно «Клиническим международным рекомендациям по лечению тяжелого сепсиса и септического шока» от 2012 года, основным препаратом первой линии (препаратом выбора) является Норадреналин (норэпинефрин) (НА), уровень доказательности 1В (Эффективная рекомендация, применяемая ко всем пациентам).

**Цель исследования.** Нашей целью было оценка частоты применения Норадреналина при септическом шоке в Казахстане.

**Материалы и методы.** В Google Формах (<https://docs.google.com/forms/d/1kLzUFYWpQUJVPg8hYxZBbW19ygt7o1B6jcCGsck-owo/edit#responses>) был создан опросник, который содержал три вопроса:

1. Есть ли у Вас в больнице Норадреналин?  
Да/Нет
2. Каким вазопрессором Вы пользуетесь при септическом шоке?  
Адреналин/Дофамин/Норадреналин/Мезатон
3. Где Вы работаете?  
Научный центр/Городская больница/ЦРБ

**Результаты и обсуждение.** Согласно вышепоказанным данным и диаграмме по первому вопросу: Есть ли у Вас в больнице Норадреналин? 52 респондента ответили – Нет, что составляет 58,4%; 33 респондента ответили Да, что составляет 37,1%; Периодически – ответили 2 респондента – 2,2% и не всегда, Официально – Нет. Есть небольшие "личные" запасы, ответили по одному респонденту, что составляет 1,1%.

**Вывод.** Отсутствие Норадреналина в большинстве больниц приводит к снижению эффективности интенсивной терапии при септическом шоке.

**Ключевые слова:** Норадреналин, септический шок, адреномиметики.

**Для цитирования:** Меренков Е.А., Худайбергенова М.С. Опрос врачей о применении Норадреналина (норэпинефрин) при септическом шоке в Казахстане // Медицина (Алматы). – 2018. – №4 (190). – С. 32-36

### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

#### ҚАЗАҚСТАН ДӘРІГЕРЛЕРІНЕН СЕПТИКАЛЫҚ ШОК КЕЗІНДЕ НОРАДРЕНИЛИНДІ (НОРЭПИНЕФРИН) ҚОЛДАНЫЛУ ЖАЙЫНДА САУАЛНАМА

Е.А. МЕРЕНКОВ, М.С. ХУДАЙБЕРГЕНОВА

КФ УМС «Ұлттық ғылыми онкологиялық және трансплантологиялық орталығы», Астана қ., Қазақстан Республикасы

2012 жылғы «Ауыр сепсис және септикалық шокты емдеу жөніндегі Халықаралық клиникалық кеңесі» бойынша негізгі қолданылатын бірінші қатардағы препарат (таңдау препараты) Норадреналин (норэпинефрин) болып есептелген, дәлелдемелер деңгейі 1В (Эффективті кеңес, барлық науқастарға қолданбалы).

**Зерттеудің мақсаты.** Зерттеу мақсатымыз Қазақстандағы септикалық шок кезінде норадреналинді қолданылу жиілігін бағалау.

**Материал және әдістері.** Google – да (<https://docs.google.com/forms/d/1kLzUFYWpQUJVPg8hYxZBbW19ygt7o1B6jcCGsck-owo/edit#responses>) 3 сұрақты сауалнама құрылып өткізілді.

1. Норадреналин препараты сіздің аураhanaңызда бар ма? Ия/Жоқ
2. Септикалық шок кезінде қандай вазопрессорды қолданасыз ба? Адреналин/Дофамин/Норадреналин/Мезатон
3. Қайда жұмыс істейсіз?  
Ғылыми орталық/ Қалалық аурухана/ОАА

**Нәтижелері және талқылауы.** Жоғарыдағы көрсетілген бірінші сұраққа дерек және диаграмма: Сіздің аураhanaңызда норадреналин бар ма? 52 респондент - жоқ деп жауап берді, ол 58,4% құрады, 33 респондент ия деп жауап берді, ол 37,1%. Мерзімді түрде 2 респондент 2,2% кей кезде болмайды.

**Қорытынды.** Көптеген аураhanaда норадреналиннің болмауы Септикалық шокты қарқынды емдеу эффектілігін төмендетеді.

**Негізгі сөздер:** Норадреналин, септикалық шок, адреномиметиктер.

**Контакты:** Меренков Евгений Анатольевич, заведующий онкогематологической реанимацией и интенсивной терапией, КФ УМС «Национальный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана, ул. Керей Жанибек хандар, 3, индекс: 010000 E-mail: djo31@mail.ru

**Contacts:** Yevgeniy Merenkov, Head of Oncohematology Intensive Care, KA UMC "National Center of Oncology and Transplantation", Astana c., Kerey, Zhanibek khandar, 3, index 010000. E-mail: djo31@mail.ru

Поступила: 27.02.2018

SUMMARY

A SURVEY OF DOCTORS ON THE USE OF NORADRENALINE (NOREPINEPHRINE) IN SEPTIC SHOCK IN KAZAKHSTAN

EA MERENKOV, MS KHUDAIBERGENOVA

CF UMC «National scientific center of Oncology and Transplantology»  
Astana c., Republic of Kazakhstan

The article is devoted to the adrenomimetics of Noradrenaline (norepinephrine) and practical use in Kazakhstan in septic shock. According to "Clinical international recommendations for the treatment of severe sepsis and septic shock" from 2012, the main preparation of the first line (the drug of choice) is Norepinephrine (norepinephrine) level of evidence 1B (Effective recommendation, applicable to all patients)

**Purpose of research.** Our goal was to estimate the frequency application of Noradrenaline in septic shock in Kazakhstan.

**Material and methods.** In Google Forms (<https://docs.google.com/forms/d/1kLzUFYwPQUJVPg8hYxZBbW19ygt7o1B6jcCGsck-owo/edit#responses>) a questionnaire was created that contained three questions:

1. Do you have Noradrenaline in the hospital?

Yes/No

2. Which of vasopressor do you use for septic shock?

Adrenaline / Dopamine / Noradrenaline / Mezaton

3. Where do you work?

Scientific Center / City Hospital / CDH

**Results and discussion.** According to the data shown above and the diagram on the first question: Do you have Noradrenalin in the hospital? 52 respondents answered - No, that is 58.4%; 33 respondents answered - Yes, which is 37.1%; Periodically 2 respondents answered 2,2% and not always, Officially - No. There are small "personal" reserves responded to one respondent, which is 1.1%.

**Conclusions.** The absence of Noradrenaline in most hospitals leads to a decrease in the effectiveness of intensive care for septic shock.

**Keyword:** Norepinephrine, septic shock, adrenomimetics.

**For reference:** Merenkov EA, Khudaibergenova MS. A survey of doctors on the use of noradrenaline (norepinephrine) in septic shock in Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190): 32-36 (In Russ.)

Согласно «Клиническим международным рекомендациям по лечению тяжелого сепсиса и септического шока» от 2012 года и пересмотренные рекомендации 2016 года, а также созданный на их основе Казахстанский «Клинический протокол диагностики и лечения сепсиса» от 30 сентября 2015 года Протокол №10, пункт №14.2, раздел вазопрессоры: основным препаратом первой линии (препаратом выбора) является Норадреналин (норэпинефрин) (НА) уровень доказательности 1B (Эффективная рекомендация, применяемая ко всем пациентам).

НА увеличивает среднее АД за счет вазоконстрикции, не влияет на частоту сердечных сокращений и оказывает меньшее действие на ударный объем по сравнению с дофамином (допамином, ДФ). Норадреналин более эффективный по сравнению с дофамином при терапии гипотензии септического шока. Дофамин может быть предпочтителен у пациентов со скомпрометированной систолической функцией, однако по сравнению с Норадреналином он вызывает более выраженную тахикардию и более аритмогенен [2]. Дофамин также может влиять на эндокринную систему через ось гипоталамус-гипофиз и может иметь иммуносупрессивный эффект. Данные пяти рандомизированных исследований (1993 пациента) не поддерживают рутинное использование дофамина при терапии септического шока, действительно, относительный риск краткосрочной смертности был 0,91 с

преимуществом у НА [3, 4, 5, 6, 7]. Недавний мета-анализ показал, что дофамин связан с повышенным риском смерти (ОР 1,1); в двух исследованиях, в которых сообщалось об аритмиях, – они были более частыми при использовании дофамина по сравнению с Норадреналином (ОР 2,34).

Адреналин в некоторых исследованиях на людях и животных показал, что может ухудшать спланхничный кровоток и продуцировать гиперлактатемию, но нет клинических данных, доказывающих, что адреналин вызывает ухудшение клинических исходов и потому он является первой альтернативой Норадреналину. Действительно, информация из 4 рандомизированных исследований не показала разницы между Норадреналином и адреналином с точки зрения риска смерти (ОР 0,96) [1]. К данным исследованиям необходимо относиться с особой осторожностью. В исследовании не указаны параметры гемодинамики и дозировки адреналина, используемого для коррекции гипотонии.

Фенилэфрин в связи со своим почти чистым альфа-адренэргическим эффектом менее остальных вызывает тахикардию, однако он может снижать сердечный выброс и потому не рекомендован при септическом шоке [8]. Кроме всего прочего, фенилэфрин вызывает более тяжелые нарушения спланхнического кровотока и микроциркуляции в мышечной ткани и коже.

**Цель исследования** - нашей целью было оценка ча-

стоты применения Норадреналина при септическом шоке в Казахстане.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В Google Форммах (<https://docs.google.com/forms/d/1kLzUFYWpQUJVPg8hYxZBbW19ygt7o1B6jcCGscK-owo/edit#responses>) был создан опросник, который содержал три вопроса:

Есть ли у Вас в больнице Норадреналин?

Да/Нет

Каким вазопрессором Вы пользуетесь при септическом шоке?

Адреналин/Дофамин/Норадреналин/Мезатон

Где Вы работаете?

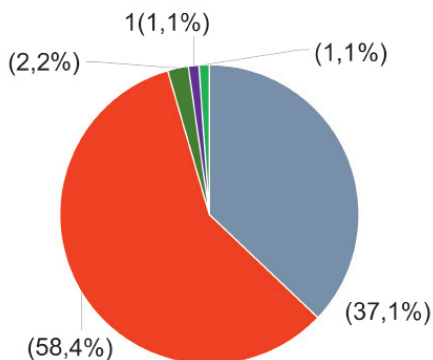
Научный центр/Городская больница/ЦРБ

В опросе приняли участие врачи, входящие в закрытую группу в WhatsApp «Анестезиология и Реаниматология» (<https://chat.whatsapp.com/I8uqG54ShKmH0rMNnOaNf0>) 230 участников (название группы сокращено из-за ограничения по вносимым символам в мессенджере WhatsApp) и закрытой группе в facebook «Анестезиология-Реаниматология Казахстан» (<https://www.facebook.com/groups/381833565530585/>) 126 участников. Опрос проводился с 25.07.2017 по 01.08.2017 года.

Всего в опросе принял участие 91 человек. На первый вопрос ответили 89 человек, на второй и третий – 91 ответ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

**Есть ли у Вас в больнице Норадреналин?**

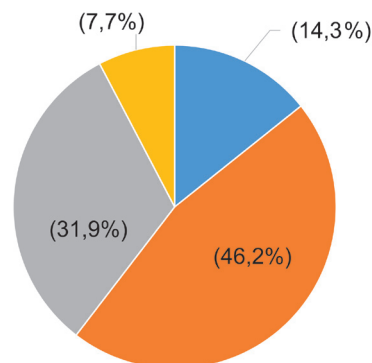


- Да
- Нет
- Периодически
- не всегда
- Официально - нет. Есть небольшие "личные" запасы.

Согласно вышешоказанным данным и диаграмме по первому вопросу: Есть ли у Вас в больнице Норадреналин? 52 респондента ответили «Нет», что составляет 58,4%; 33 респондента ответили «Да», что составляет 37,1%; периодически – ответили 2 респондента 2,2% и не всегда, Официально «Нет». Есть небольшие "личные" запасы – ответили по одному респонденту, что составляет 1,1%.

На второй вопрос: Каким вазопрессором Вы пользуетесь при септическом шоке? Дофамин (допамин) – ответили 42 респондента 46,2%; Норадреналин (норэпинефрин) – ответили

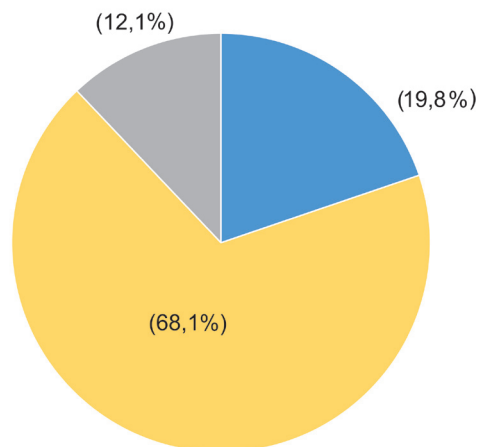
**Каким вазопрессором Вы пользуетесь при септическом шоке?**



- Адреналин (эпинефрин)
- Дофамин (допамин)
- Норадреналин (норэпинефрин)
- Мезатон (Фенилэфрин)

29 респондента 31,9%; Адреналин (эпинефрин) – ответили 13 респондента 14,3%; Мезатон (фенилэфрин) – ответили 7 респондента 7,7%.

**Вы работаете?**



- Научный центр
- Городская больница
- ЦРБ

На третий вопрос: Вы работаете? Городская больница – ответили 62 респондента 68,1%; Научный центр – ответили 18 респондентов 19,8%; ЦРБ (центральная районная больница) ответили 11 респондентов 12,1%.

Согласно исследованиям, проведенным в США, данные по 27 835 больным с септическим шоком в 26 стационарах США, с 2008 по 2013 г. В 2011 г., когда был дефицит норадреналина, вероятность смерти от септического шока была почти на 4% выше, чем в те годы, когда в больницах были необходимые запасы. До дефицита норадреналин получали 77% больных с септическим шоком в 26 больницах. Использование упало до 56% во втором квартале 2011 г. По мнению исследователей 4% разницы означают сотни дополнительных смертей среди больных с септическим шоком.

Объяснить повышение летальности нелегко, но возможна связь с использованием других препаратов вместо норадреналина. Например, назначение фенилэфрина выросло с 36% до 54%. [9] Хотя клинические руководства рекомендуют применять вместо норадреналина адреналин или дофамин, врачи могут чаще назначать фенилэфрин, опасаясь влияния дофамина на ритм сердца. Однако фенилэфрин как заместитель норадреналина при шоке не изучался.

Применение допамина увеличивает летальность при септическом шоке, что связано с большей смертностью и более высокой частотой нарушений сердечного ритма, по сравнению с назначением норэпинефрина. Исследование проведено на 2768 пациентах [10].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ/ВЫВОДЫ

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что обеспеченность больниц в Казахстане препаратом Норадреналин (Норэпинефрин) составляет 37,1%, а в 58,4% больниц данный препарат отсутствует.

Если задаться вопросом, почему его нет в больницах, потому что данный препарат не зарегистрирован в Казахстане и доставляется по разовому разрешению. Хотя согласно приказу МЗ РК от 18 декабря 2015 года № 973 "Об утверждении предельных цен на закуп лекарственных средств и изделий медицинского назначения, предназначенных для оказания гарантированного объема бесплатной медицинской помощи на 2016 год", а также приказу МЗ РК от 15 июля 2016 года №622 «Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра для лекарственного обеспечения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи».

То есть, данный препарат (НА) входит в список гарантированного объема бесплатной медицинской помощи под номером №437 Норэпинефрин\*\* (\*\* Лекарственные средства, не зарегистрированные в Республике Казахстан, ввезенные в соответствии с разрешительным документом.) раствор для инъекций 20 мг/мл ампула 360,56 тенге и во втором приказе: С01СА03 Норэпинефрин-Норадреналин Агетан концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2

мг/мл 4 мл 360,56. Так почему же такой нужный препарат еще до сих пор не зарегистрирован. На это ответ дать я не могу, но могу хотя бы обратить внимание.

По проведенному анализу вопроса «Каким вазопрессором Вы пользуетесь при септическом шоке?» 46,2% начинают вазопрессорную терапию с дофамина, он увеличивает летальность и не рекомендован в рутинном применении, а препаратом выбора в отсутствии норадреналина является эпинефрин (адреналин), им пользуются всего 14,3%. Норадреналин (норэпинефрин) назначается только в 31,9% случаях, что ниже мирового уровня в два раза, снижение использования Норадреналина приводило к увеличению летальности среди пациентов с септическим шоком. Данные показатели говорят о необходимости более детального исследования данной проблемы в Казахстане.

По проведенному анализу вопроса: Вы работаете?

Из 2/3 ответивших врачей 68,7% ответили, что работают в городских больницах, т.е. надо усиливать работу по обучению среди персонала городских больниц по протоколу лечения сепсиса, но и не забывать, что данный препарат в большей части медицинских учреждений страны попросту не закупается. На вопрос: почему не закупаете? Ответ: потому что данный препарат не зарегистрирован в Казахстане.

Отсутствие НА в большинстве больниц приводит к снижению эффективности интенсивной терапии при септическом шоке.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012; Surviving Sepsis Campaign Responds to Sepsis-3 March 1, 2016
- 2 Regnier B., Rapin M., Gory G. et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock // *Intensive Care Med.* – 1977. – Vol. 3. – P. 47–53
- 3 Martin C., Viviani X., Leone M. et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock // *Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 2758–2765
- 4 Ruokonen E., Takala J., Kari A. et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock // *Crit Care Med.* – 1993. – Vol. 21. – P. 1296–1303
- 5 Marik P.E., Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis // *JAMA.* – 1994. – Vol. 272. – P. 1354–1357
- 6 Patel G.P., Grahe J.S., Sperry M. et al. Efficacy and safety

### REFERENCES

- 1 International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012; Surviving Sepsis Campaign Responds to Sepsis-3 March 1; 2016
- 2 Regnier B, Rapin M, Gory G, et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med.* 1977;3:47–53
- 3 Martin C, Viviani X, Leone M, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2758–65
- 4 Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med.* 1993;21:1296–303
- 5 Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA.* 1994;272:1354–7
- 6 Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock.* 2010;33:375–80
- 7 Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine

of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock // *Shock*. – 2010. – Vol. 33. – P. 375–380

7 Morelli A., Ertmer C., Rehberg S., et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial // *CritCare*. – 2008. – Vol. 12:143. – P.

8 De Backer D., Biston P., Devriendt J. et al. SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock // *NEnglJMed*. – 2010. – Vol. 362. – P. 779–789

9 Emily Vail, Hayley B. Gershengorn, May Hua, Allan J. Walkey, Gordon Rubinfeld. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317(14). – P. 1433-1442

10 De Backer D., Aldecoa C., Njimi H., Vincent J.L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium // *Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 40(3). – P. 725-730

versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *CritCare*. 2008;12:143

8 De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *NEnglJMed*. 2010;362:779–89

9 Emily Vail, Hayley B. Gershengorn, May Hua, Allan J. Walkey, Gordon Rubinfeld. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA*. 2017;17(14):1433–42

10 De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725–30