

12. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease // Trends Mol. Med. – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 263-268.
13. McBride W. T., McBride S. J. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 15-22.
14. McGuinness J., Bouchier-Hayes D., Redmond J. M. Understanding the inflammatory response to cardiac surgery // Surgeon. – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 162-171.
15. Musleh G. S., Datta S. S., Yonan N. N. et al. Association of IL6 and IL10 with renal dysfunction and the use of haemofiltration during cardiopulmonary bypass // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 511-514.
16. Nilsson B., Ekdahl K. N., Mollnes T. E. et al. The role of complement in biomaterial-induced inflammation // Mol. Immunol. – 2007. – Vol. 44, № 1-3. – P. 82-94.
17. Rizoli S. B., Kapus A., Parodo J. et al. Hypertonic immunomodulation is reversible and accompanied by changes in CD11b expression // J. Surg. Res. – 1999. – Vol. 83, № 2. – P. 130-135.
18. Rizoli S. B., Kapus A., Parodo J. et al. Hypertonicity prevents lipopolysaccharide-stimulated CD11b/CD18 expression in human neutrophils in vitro: role for p38 inhibition // J. Trauma. – 1999. – Vol. 46, № 5. – P. 794-798.
19. Rizoli S. B., Rhind S. G., Shek P. N. et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243, № 1. – P. 47-57.
20. Rizoli S. B., Rotstein O. D., Parodo J. et al. Hypertonic inhibition of exocytosis in neutrophils: central role for osmotic actin skeleton remodeling // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2000. – Vol. 279, № 3. – P. 619-633.
21. Rossaint J., Berger C., Van Aken H. et al. Cardiopulmonary bypass during cardiac surgery modulates systemic inflammation by affecting different steps of the leukocyte recruitment cascade // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. e45738.
22. Sablotzki A., Dehne M., Welters I. et al. Alterations of the cytokine network in patients undergoing cardiopulmonary bypass // Perfusion. – 1997. – Vol. 12, № 6. – P. 393-403.
23. Salis S., Mazzanti V. V., Merli G. et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 814-822.
24. Sawa Y., Ichikawa H., Kagisaki K. et al. Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 116, № 3. – P. 511-517.
25. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 63, № 1. – P. 269-276.
26. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies // Chest. – 1997. – Vol. 112, № 3. – P. 676-692.
27. Warren O. J., Smith A. J., Alexiou C. et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1-mechanisms of pathogenesis // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 223-231.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРЛИПРЕССИНА ДЛЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Л. Л. Плоткин¹, В. А. Руднов², В. А. Багин³

EVALUATION OF THE EFFICACY OF TERLIPRESSIN FOR HEMODYNAMIC SUPPORT IN SEPTIC SHOCK

L. L. Plotkin¹, V. A. Rudnov², V. A. Bagin³

¹Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

²Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

³Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

Проведено проспективное, контролируемое рандомизированное, слепое исследование, в которое включено 74 пациента с септическим шоком. Гемодинамическую поддержку осуществляли комбинацией допамина с добутамином (1-я группа) и терлипессина с добутамином (2-я группа). Установлено, что инфузия терлипессина и добутамина в сравнении с комбинацией допамина и добутамина пациентам с септическим шоком и исходным сердечным индексом, превышающим значение $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$, обеспе-

чивает возможность более раннего достижения целевых значений артериального давления и сердечного выброса. Уже через 24 ч во 2-й группе скорость введения добутина была статистически значимо ниже, чем в группе допамина ($p = 0,03$). Эти изменения сочетались со снижением содержания в крови монооксида азота. Включение терлипрессина в схему гемодинамической поддержки при септическом шоке повышало выживаемость к 10-му дню интенсивной терапии, но не влияло на окончательные результаты лечения.

Ключевые слова: септический шок, терлипрессин, адреномиметики.

A prospective, controlled, randomized, single-blind trial was conducted, which enrolled 74 patients with septic shock. Dopamine-dobutamine (Group 1) and terlipressin-dobutamine (Group 2) combinations were used for hemodynamic support. It was found that infusion of terlipressin and dobutamine versus the dopamine-dobutamine combination in patients with septic shock and a baseline cardiac index of above $2.5 \text{ l/min}^2/\text{m}^2$ allowed the earlier achievement of target blood pressure and cardiac output values. Just 24 hours later, the infusion rate of dobutamine was statistically significantly less in Group 2 than in the dopamine group ($p = 0.03$). These changes were accompanied by lower blood nitrogen monoxide content. Incorporation of terlipressin into the hemodynamic support regimen for septic shock improved survival rates on day 10 of intensive therapy, but failed to affect final treatment results.

Key words: septic shock, terlipressin, adrenomimetics.

В процессе обсуждения нового проекта рекомендаций Surviving Sepsis Campaign (SSC) в течение 2012 г. среди фармакологических средств, направленных на коррекцию гемодинамических нарушений у пациентов с септическим шоком (СШ), экспертами по-прежнему упоминается возможность применения вазопрессина (ВП). Физиологическим обоснованием для его использования служат: развитие феномена относительной недостаточности и отличный от действия катехоламинов механизм повышения сосудистого тонуса, связанный с активацией V1-рецепторов гладких мышц сосудов [19, 21].

Действительно, ранее проведенные экспериментальные и клинические исследования, посвященные изучению динамики концентрации данного гормона у больных с сепсисом и оценке использования ВП в интенсивной терапии, позволили в первом протоколе SSC-2004 рекомендовать его для лечения рефрактерного СШ [1, 2, 7, 10, 12, 20–23]. Однако более поздние работы продемонстрировали возможность развития ряда нежелательных явлений на фоне применения ВП: отрицательный инотропный эффект [8], нарушение мезентерального кровотока [18], увеличение риска развития органной дисфункции [6]. В итоге применение ВП не было включено в рекомендации SSC в версии 2008 г. [4]. Между тем, учитывая патофизиологическую обоснованность применения этого гормона у пациентов с СШ, исследования продолжались [3, 14, 17]. В качестве одного из возможных вариантов преодоления побочных эффектов ВП была предложена его замена синтетическим аналогом – терлипрессином [9, 12, 15].

Цель исследования: изучить целесообразность применения терлипрессина для коррекции гемодинамических нарушений у больных с СШ.

Материалы и методы

В исследование включено 74 пациента с СШ, осложнившим течение распространенного перитонита.

Наблюдение проводили на протяжении 5 суток послеоперационного периода. Средний возраст больных составил $48,0 \pm 0,5$ (16–81) года, среди них преобладали лица мужского пола – 74,6%. Общую тяжесть состояния оценивали по шкале APACHE II, выраженность клинических проявлений множественной органной дисфункции – по SOFA. У всех пациентов была устранена причина перитонита и выполнена адекватная санация брюшной полости. Содержание базисной интенсивной терапии соответствовало национальным рекомендациям по диагностике и лечению сепсиса [2].

Дизайн исследования: рандомизированное, простое слепое, контролируемое исследование.

Нулевая гипотеза исследования: применение терлипрессина в комплексе интенсивной терапии СШ не позволяет увеличить показатель госпитальной и 28-дневной выживаемости больных этой группы.

Критерии включения: пациенты с верифицированным во время операции распространенным перитонитом, осложненным СШ; сердечный индекс более $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$; степень хронической сердечной недостаточности – не выше второго класса по NYHA. Для включения в исследования было обязательным наличие всех критериев. Время включения от момента развития шока составляло 2–48 ч.

Критерии исключения: больные с распространенным перитонитом, осложненным сепсисом и тяжелым сепсисом; пациенты с сердечным индексом менее $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$; наличие хронической

сердечной недостаточности выше второго класса по NYHA. Для исключения из исследования достаточно было одного критерия.

Все пациенты с СШ были разделены на две группы: в 1-ю включены 33 (45%) человека, для коррекции гемодинамики у которых применяли сочетание допамина [$14,3 \pm 4,5$ мкг/(кг · мин⁻¹)] и добутамина [$13,6 \pm 2,3$ мкг/(кг · мин⁻¹)] во 2-ю – 41 (55%) пациент, которому был назначен терлипессин (синтетический аналог ВП, разрешённый для использования фармакопеей РФ) в сочетании с добутином. Режим дозирования терлипессина – $1,0 \pm 0,3$ мкг/(кг · мин⁻¹); добутамина – $13,6 \pm 2,3$ мкг/(кг · мин⁻¹). Распределение больных по группам достигали с помощью рандомизации, в основе которой лежал метод использования случайных чисел.

Целевые уровни систолического артериального давления и сердечного выброса для подбора доз катехоламинов составляли 90 мм рт. ст. и $3,5 \pm 0,5$ л/мин соответственно. Выбор схемы эмпирической антимикробной и инфузионно-трансфузионной терапии осуществляли в соответствии с рекомендациями РАСХИ (2004) [2].

Ключевые параметры гемодинамики определяли с помощью метода импедансометрии. В режиме «от удара к удару сердца» на аппарате «Кентавр» регистрировали средние показатели (за 500 ударов): артериального давления (ВР), сердечного выброса (СО), фракции выброса (ЕФ) амплитуды пульсации периферических сосудов (ТОЕ), а также диастолического наполнения желудочков сердца (Fw). Уровень ВП в крови больных с СШ определяли с использованием метода иммуноферментного анализа с помощью реагентов фирмы R&D (норма 7,5–28 пг/мл). С применением аналогичного метода и реактивов той же фирмы исследовали в плазме крови пациентов содержание оксида азота (NO) (норма 21 ± 2 мкмоль/л). Лактат, как маркер тканевой перфузии, определяли с использованием фотометрического метода с помощью набора Biocon Lactat PAP (норма в артериальной крови до 1 ммоль/л). Оценку параметров гемодинамики, содержания NO, ВП и лактата выполняли в 1, 3 и 5-й день пребывания в ОРИТ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Excel для Windows XP, программы Biostat и ППП Statistica. Описательную статистику выполняли для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). О типе распределения в выборке судили по тестам Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро – Уилкса, а также по графическому соответствию нормальному распределению данных. О достоверности различий количественных показателей сравниваемых групп с распределением, отличным от нормального, су-

дили по непараметрическому критерию Манна – Уитни (U-тест), для относительных показателей – по тесту Фишера. Также произвели расчёты 10- и 28-дневной выживаемости с расчётом абсолютного и относительного риска наступления летального исхода (ОР).

На проведение исследования получено разрешение этического комитета Челябинской государственной медицинской академии.

Результаты и обсуждение

Тяжесть состояния пациентов группы сравнения на момент поступления в ОРИТ была сопоставима, оценка по шкале APACHE II у пациентов 1-й группы – 24 (17; 21), 2-й группы – 24 (18; 22) балла ($p = 0,77$). Динамика изучаемых показателей на протяжении раннего послеоперационного периода представлена в таблице. Согласно данным таблицы, исходные значения (первые сутки после операции) изучаемых показателей в группах сравнения достоверно не отличались. Уровень ВП в крови больных с СШ был ниже нормальных значений в среднем на 30%. На фоне прогрессирования системного воспаления и выраженной органной дисфункции зарегистрировано четырёхкратное в сравнении с нормой увеличение уровня NO в плазме крови обследуемых пациентов. Вероятно, вазодилатирующим эффектом монооксида азота можно объяснить низкое общее сосудистое периферическое сопротивление и высокий показатель диастолического наполнения желудочков сердца в обеих группах обследуемых больных. У пациентов 1-й и 2-й групп отмечены также тенденция к снижению сердечного выброса на $20,0 \pm 1,5\%$ ($p = 0,2$) и нарушение тканевой перфузии, на что указывало статистически значимое по отношению к нормальным значениям увеличение содержания лактата в артериальной крови пациентов с СШ до 3,4 (2,5; 3,1) ммоль/л ($p = 0,01$).

При сопоставлении содержания эндогенного ВП в крови на фоне проведения различных вариантов гемодинамической поддержки зарегистрировали снижение его уровня на 3-и ($p = 0,02$) и 5-е ($p = 0,01$) сутки раннего послеоперационного периода во 2-й группе больных и устойчивую тенденцию к повышению содержания гормона в группе пациентов, где использовали комбинацию допамина и добутамина. Тем не менее применение терлипессина в сочетании с добутином в период с 3-х по 5-е сутки сопровождалось статистически значимым снижением содержания в крови уровня одного из важнейших медиаторов системного воспаления – монооксида азота, гиперпродукция которого служит причиной снижения сосудистого тонуса и инотропной функции сердца при СШ. В свою очередь, снижение содержания NO в этот же период наблюдения было связано у больных

Таблица

Динамика изучаемых показателей у пациентов с СШ на протяжении раннего послеоперационного периода ($n = 74$)

Показатели	1-я группа ($n = 33$)			2-я группа ($n = 41$)		
Дни РПОП	1	3	5	1	3	5
SOFA, баллы	6 (3; 10)	9 (6; 12)*	9 (6; 13)	5 (2; 10)	7 (3; 9)* ⁰	6 (3; 10) ⁰
Вазопрессия, мкг/кг/мин	$5,5 \pm 0,4$	$7,5 \pm 1,2$	$8,1 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,4^{*0}$	$3,2 \pm 0,2^0$
АД _{ср.} , мм рт. ст.	76 (50; 98)	95 (40; 108)*	98 (45; 112)	74 (49; 89)	125 (65; 134)* ⁰	126 (54; 138) ⁰
МОС, л/мин	2,8 (2,5; 3,1)	3,7 (2,5; 3,9)*	3,5 (2,7; 3,8)	2,8 (2,5; 3,2)	4,2 (2,8; 4,5)*	4,3 (3,0; 4,6) ⁰
ФИ, %	53 (48; 56)	56 (51; 58)	55 (51; 57)	54 (46; 58)	58 (48; 61)*	61 (55; 63) ⁰
Амплитуда пульса в периферических сосудах (ТОЕ, МОМ)	54 (46; 58)	70 (59; 76)*	40 (28; 49)*	56 (51; 58)	28 (21; 32)* ⁰	28 (23; 35) ⁰
Диастолическое давление наполнения желудочков (Fw, %)	20 (11; 24)	16 (11; 21)*	11 (8; 13)*	21 (13; 26)	15 (10; 25)*	10 (7; 14)*
НО, мкмоль/л	58 (48; 61)	44 (33; 49)*	43 (32; 49)	57 (48; 61)	27 (14; 32)* ⁰	18 (8; 26)* ⁰
Лактат, ммоль/л	3,2 (1,8; 3,6)	2,6 (1,4; 3,2)	3,1 (2,1; 3,8)	3,6 (2,4; 4,2)	3,5 (2,7; 3,8)	3,3 (2,3; 3,7)

Примечание: РПОП – ранний послеоперационный период; * – различия статистически значимы внутри группы ($p < 0,05$); ⁰ – различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$).

2-й группы с более высокими артериальным давлением ($p = 0,009$), сердечным выбросом ($p = 0,04$) и показателем ТОЕ, характеризующим периферическое сосудистое сопротивление ($p = 0,007$), в сравнении с аналогичными параметрами в 1-й группе пациентов. Характерно, что эти различия отмечали при более низких дозировках добутамина у больных 1-й группы (рис. 1). Оценку дозы добутамина в 1-й и 2-й группах проводили через 24, 48 и 72 ч от начала интенсивной терапии. Доза добутамина в группе пациентов, которым назначали терлипрессин, была достоверно ниже, чем в группе больных, которым назначали допамин уже через 24 ч ($p = 0,03$). Это различие увеличивалось к концу 2-х суток ($p = 0,01$). Через 72 ч от начала гемодинамической коррекции СШ скорость введения добутамина у пациентов 2-й группы оставалась достаточно высокой – $9,0 \pm 0,8$ мкг/(кг·мин⁻¹) ($p = 0,025$). Время достижения целевых показателей артериального давления и сердечного выброса у пациентов 1-й группы находилось в пределах 24–28 ч, а 2-й группы – 12–16 ч от начала терапии. Общая длительность введения допамина составляла 120 ± 15 ч, а терлипрессина $98,0 \pm 2,4$ ч.

Наблюдаемое снижение эндогенного ВП на фоне применения терлипрессина могло происходить за счёт активации обратной связи в ответ на введение в системный кровоток более активного синтетического аналога. Кроме того, известно, что прямыми стимуляторами секреции ВП служат ацетилхолин, гистамин, ангиотензин-II, проста-

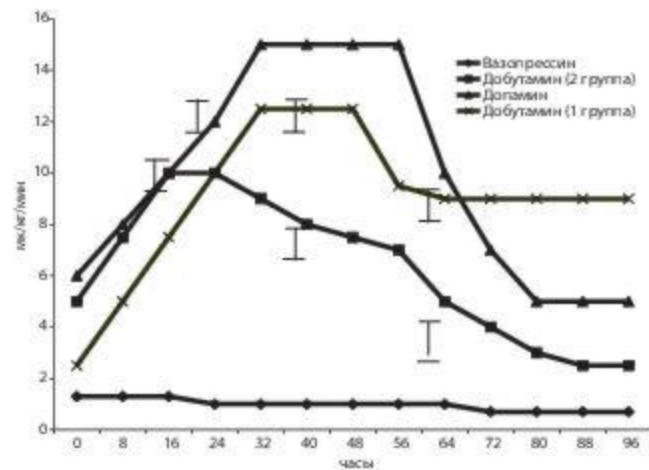


Рис. 1. Динамика доз вазопрессоров у больных исследуемых групп в течение 96 ч от начала лечения

гандины и допамин, который не использовали у пациентов 2-й группы [21].

Изменения уровня лактата артериальной крови на протяжении всего периода наблюдения в группах сравнения не зафиксировано, что косвенно отражало отсутствие какой-либо динамики периферической тканевой перфузии при обеих комбинациях фармакологических средств. Однако для более точного заключения о характере влияния терлипрессина на периферический кровоток требуется специальное исследование с использованием более объективных методов его оценки.

При рассмотрении 28-дневной выживаемости (рис. 2) установлена отчётливая тенденция к её повышению при применении комбинации терлипрессина/добутамина – 11 из 41 пациента (26,8%) против 3 из 33 (9,1%); $p = 0,074$. Статистически значимые различия в летальности регистрировали лишь в 10-дневный срок. Так, во 2-й группе (лечение терлипрессинотом) спустя 10 суток терапии были живы 17 из 41 больного (41,5%), а в 1-й группе – те же 3 пациента из 33 (9,1%); $p = 0,003$. Расчётные показатели рисков смерти подтверждали установленную закономерность, показывая снижение относительного риска – 0,22 (95%-ный ДИ 0,07–0,68) и повышение шансов выживания – ОШ = 0,14 (95%-ный ДИ 0,04–0,54). Необходимо отметить, что во 2-й группе все пациенты были выведены из шока, тогда как при использовании для гемодинамической поддержки допамина и добутамина 4 пациента погибли при нарастании его проявлений в условиях стойкой рефрактерности к данным катехоламинам. Причиной смерти 6 пациентов 2-й группы в четырёх случаях служила прогрессирующая полиорганная недостаточность на фоне уже ликвидированных проявлений СШ и в двух – тромбоэмболия лёгочной артерии. Очевидно, все летальные исходы лиц с СШ наступали в течение 10 дней в 1-й и 12 дней во 2-й группе.

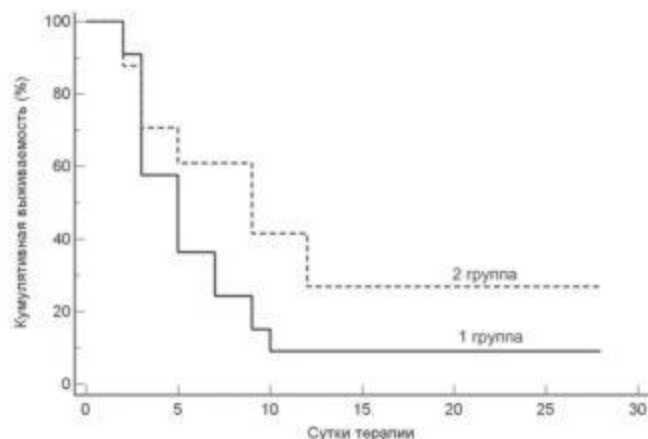


Рис. 2. Кривые 28-дневной выживаемости Каплана – Мейера у больных исследуемых групп

Таким образом, соответственно данным настоящего исследования, использование терлипрессина может быть рассмотрено в качестве средства гемодинамической поддерживающей терапии у лиц с СШ. Не отмечено негативных гемодинамических эффектов терлипрессина, установленных некоторыми исследователями при инфузии ВП [8]. Его сочетание с добутином в более короткие сроки корригирует гемодинамические нарушения у пациентов с СШ, чем комбинация допамина и добутамина. Этот факт получил подтверждение и в трёх других исследованиях [3, 8, 12]. За рамка-

ми рассмотрения остался вопрос сопоставления эффективности терлипрессина и норадреналина или его сочетания с добутином. Однако опубликованные недавно результаты систематического обзора и метаанализа указывают на снижение летальности пациентов с СШ при использовании ВП в сравнении с норадреналином – 42,5 против 49,2% [17].

Ограничения исследования: использование для оценки гемодинамики неинвазивной методики импедансометрии и недостаточное число пациентов для формирования заключения в популяции крайне высокого риска смерти.

Выводы

1. Инфузия терлипрессина и добутамина в сравнении с комбинацией допамина и добутамина пациентам с СШ и исходным СИ, превышающим значение $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, обеспечивает возможность более раннего достижения целевого уровня артериального давления и сердечного выброса. При этом стабилизация артериального давления сочетается с более высокими значениями параметров, отражающих инотропную функцию сердца.

2. На фоне применения терлипрессина наблюдается существенное снижение содержания в плазме крови монооксида азота и потребности во введении добутамина, чем в группе допамина.

3. Включение терлипрессина в схему гемодинамической поддержки при СШ повышает выживаемость в 10-дневный срок, но не влияет на окончательные результаты лечения в ОРИТ.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Плоткин Леонард Львович

Челябинская государственная медицинская академия, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии.
454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
E-mail: plotkin@yandex.ru

Руднов Владимир Александрович

Уральская государственная медицинская академия, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
E-mail: vrudnov@mail.ru

Багин Владимир Анатольевич

Городская клиническая больница № 40, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 5.
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.
Тел.: +7 (343) 266-95-03.
E-mail: bagin@land.ru

Литература

1. Киров М. Ю., Кузьков В. В., Недашковский Э. В. Острое повреждение легких при сепсисе // Архангельск. – 2004. – 96 с.
2. Сепсис в начале XXI в. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2004. – 30 с.
3. Bauer S. R., Lem S. V. V. Arginine vasopressin for the treatment of septic shock in adults // *Pharmacother.* – 2010. – Vol. 30, № 10. – P. 1057-1071.
4. Dellinger R., Carlet J. M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2008. – № 36. – P. 296-327.
5. Delmas A., Leone M., Rousseau S. et al. Clinical review: vasopressin and terlipressin in septic shock patients // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 212-222.
6. Ertmer C., Sichlenkamper A. W., Van Aken H. et al. Vasopressin and terlipressin in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Effects on microcirculation, oxygen transport, metabolism and organ function // *Anaesthetist.* – 2005. – Vol. 54, № 4. – P. 346-356.
7. Hall L. G., Oyen L. J., Taner C. B. et al. Lived - dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor the rape for septic shock // *Pharmacotherapie.* – 2004. – Vol. 24, № 8. – P. 1002-1012.
8. Holmes C. L., Landry D. W., Granton J. T. Vasopressin and the cardiovascular system part // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 8, № 1. – P. 15-23.
9. Hua F., Wang X., Zhu L. Terlipressin decreases vascular endothelial growth factor expression improves oxygenation in patient with ARDS and shock // *J. emerg med.* – 2012. – Vol. 23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921855>.
10. Landry D. W., Levin H. R., Ga Haut E. M. et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilatation of septic shock // *Circulation.* – 1997. – № 95. – P. 1122-1125.
11. Leone M. Terlipressin or Europressin? // *Crit. Care Med.* – 2009. – № 13. – P. 192-196.
12. Leone M., Albanese J., Delmas A. et al. Terlipressin in catecholamine – resistant septic shock patients // *Shock.* – 2004. – Vol. 22, № 4. – P. 314-319.
13. Levy M. M., Fink M. P., Marschal J. C. et al. International sepsis divisions conference // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 4. – P. 1250-1256.
14. Morelli A., Donati A., Ertmer C. et al. Effects of vasopressinergic receptor agonist on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent shock // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. R217.
15. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S. et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. R130.
16. Neto A., Junior A. P., Cardoso S. O. et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 154-158.
17. Neto A., Junior A., Cardoso S. et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. R154.
18. Obrisch M. D. Vasopressin and septic shock // *Shock.* – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 488-493.
19. Patel B. M., Chittock D. R., Russel J. A. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96. – P. 576-582.
20. Polito A., Parisini E., Ricci Z. et al. Vasopressin for treatment vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15 (S1). – P. R92.
21. Sharshar T., Blanchard A., Paillard M. Circulating vasopressin levels in septic shock // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 6. – P. 1752-1758.
22. Simor F., Gludici R., Scheurli A. et al. Comparison of cardiac, hepatic and renal effects of arginine vasopressin and noradrenalin during porcine fecal peritonitis: a randomized controlled trial // *Crit. Care Med.* – 2009. – № 13. – P. 113-124.
23. Vincent J.-L. Evidence-Based Medicine in the ICU // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, № 2. – P. 592-600.