

Sử dụng các thuốc vận mạch và tăng co bóp

Author: **Scott Manaker, MD, PhD**

Section Editor: **Polly E Parsons, MD**

Deputy Editor: **Geraldine Finlay, MD**

Thuốc vận mạch là một loại thuốc gây co mạch mạnh và do đó làm tăng huyết áp động mạch trung bình (MAP). Thuốc vận mạch khác với thuốc tăng co bóp cơ tim; tuy nhiên, nhiều loại thuốc có cả hai tác dụng. Mặc dù nhiều loại thuốc vận mạch đã được sử dụng từ những năm 1940, chỉ có một số thử nghiệm lâm sàng so sánh trực tiếp các loại thuốc này hoặc ghi nhận cải thiện kết cục do việc sử dụng chúng [1]. Như vậy, cách thức mà các loại thuốc này thường được sử dụng chủ yếu phản ánh ý kiến của chuyên gia, dữ liệu nghiên cứu ở động vật và sử dụng các chỉ tiêu lâm sàng thay thế.

CƠ CHẾ SINH LÝ CỦA SỰ CO MẠCH — Các loại chính của thụ thể adrenergic liên quan đến hoạt động co mạch là các thụ thể alpha-1, beta-1 và beta-2, cũng như thụ thể [dopamine](#) [2,3].

Alpha adrenergic — Kích hoạt thụ thể alpha-1 adrenergic, tại thành mạch máu, gây co mạch đáng kể. Các thụ thể alpha-1 adrenergic cũng có mặt ở tim và có thể tăng thời gian co bóp mà không làm tăng nhịp tim. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của hiện tượng này không rõ ràng [4].

Beta adrenergic — Các thụ thể beta-1 adrenergic ở tim làm tăng co bóp và nhịp tim với tác dụng co mạch tối thiểu. Kích thích thụ thể beta-2 adrenergic tại mạch máu gây giãn mạch.

Dopamine — Các thụ thể [Dopamine](#) hiện diện ở giường mạch máu thận, tạng (mạc treo), mạch vành, và mạch máu não; kích thích các thụ thể này sẽ gây giãn mạch. Phân nhóm thứ hai của thụ thể Dopamine có thể gây co mạch bằng cách giải phóng [norepinephrine](#).

Các thuốc làm tăng nhạy cảm với canxi — Một số thuốc làm tăng tính nhạy cảm của co bóp cơ tim với canxi, làm tăng co bóp cơ tim (ví dụ, pimobendan, levosimendan). Các thuốc này có các tính chất được lý bổ sung, chẳng hạn như ức chế phosphodiesterase, có thể làm tăng co bóp, giãn mạch và đóng góp đáng kể vào các đặc điểm lâm sàng của chúng.

Angiotensin — Các thụ thể angiotensin (AT1 và AT2) là các thụ thể protein bắt cặp với angiotensin II. Angiotensin II là chất co mạch, một phần của hệ renin-aldosterone-angiotensin (RAAS). Khi thụ thể được kích thích, nồng độ canxi tăng lên làm trung gian tác dụng co mạch cũng như tăng tiết aldosterone và [vasopressin](#) [5].

NGUYÊN LÝ — Tụt huyết áp có thể do giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ, do mất máu), suy bơm (ví dụ, suy tim kháng trị hoặc biến chứng sốc trong nhồi máu cơ tim), hoặc rối loạn phân bố máu (ví dụ, sốc nhiễm khuẩn, phản vệ).

Thuốc vận mạch được chỉ định khi huyết áp tâm thu giảm 30 mmHg so với mức nền, hoặc huyết áp động mạch trung bình < 60 mmHg, gây ra tình trạng rối loạn chức năng cơ quan đích do giảm tưới máu. Nên điều chỉnh tình trạng giảm thể tích tuần hoàn trước khi điều trị thuốc vận mạch [6].

Việc sử dụng hợp lý các thuốc vận mạch và tăng co bóp được hướng dẫn bởi ba nội dung cơ bản:

- Một thuốc, nhiều thụ thể — Một loại thuốc nhất định thường có nhiều tác dụng vì các tác động trên nhiều hơn một thụ thể.

Ví dụ, [dobutamine](#) tăng cung lượng tim bằng cách tác động lên thụ thể beta-1 adrenergic; tuy nhiên, nó cũng tác động lên các thụ thể adrenergic beta-2 và do đó gây giãn mạch và có thể gây hạ huyết áp.

- Đường cong đáp ứng liều - Nhiều thuốc có đường cong đáp ứng liều, sao cho phân nhóm thụ thể adrenergic chính được kích hoạt bởi thuốc phụ thuộc liều. Ví dụ, [dopamine](#) kích thích thụ thể beta-1 adrenergic ở liều 2 đến 10 mcg / kg / phút, và thụ thể alpha adrenergic khi liều vượt quá 10 mcg / kg / phút.
- Tác động trực tiếp và phản xạ - Một thuốc nhất định có thể ảnh hưởng đến huyết áp động mạch trung bình (MAP) bởi cả tác động trực tiếp lên các thụ thể adrenergic và bởi các tác động phản xạ được kích hoạt bởi đáp ứng được lý. Kích thích đơn độc beta-1 adrenergic do norepinephrine sẽ gây ra nhịp tim nhanh. Tuy nhiên, MAP tăng từ sự co mạch do tác động của [norepinephrine](#) lên thụ thể alpha-adrenergic sẽ gây phản xạ làm chậm nhịp tim. Kết quả có được là nhịp tim ổn định hoặc giảm nhẹ khi dùng thuốc.

CÁC VẤN ĐỀ TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG — Sử dụng các thuốc vận mạch và tăng co bóp cần chú ý đến một số vấn đề:

Hồi sức dịch — Bù đủ thể tích nội mạch, khi thời gian cho phép, là rất quan trọng trước khi bắt đầu dùng các thuốc vận mạch. Ví dụ, hầu hết bệnh nhân sốc nhiễm trùng cần ít nhất 2 lít dịch truyền tĩnh mạch để các thuốc vận mạch đạt hiệu quả tối đa [7]. Thuốc vận mạch sẽ không có tác dụng hoặc chỉ có hiệu quả một phần khi có tình trạng giảm thể tích tuần hoàn.

Dịch có thể được ngưng ở những bệnh nhân có phù phổi đáng kể do ARDS hoặc suy tim (HF). Ở những bệnh nhân có catheter động mạch phổi, áp lực mao mạch phổi bít (PCWP) từ 18 đến 24 mmHg được khuyến cáo cho sốc tim [8], và từ 12 to 14 mmHg cho sốc nhiễm trùng hoặc sốc giảm thể tích [9].

Lựa chọn thuốc và chuẩn độ — Lựa chọn thuốc ban đầu phải dựa trên nguyên nhân sốc nghi ngờ (ví dụ, [dobutamine](#) trong trường hợp suy tim mà không có hạ huyết áp đáng kể, [epinephrine](#) cho sốc phản vệ). Liều nên được chuẩn độ để đạt được hiệu quả trên huyết áp hoặc tưới máu cơ quan đích với bằng chứng là các tiêu chí như lượng nước tiểu hoặc mức độ ý thức. Nếu liều tối đa của thuốc dùng ban đầu là không đủ, nên dùng thêm một loại thuốc thứ hai. Trong trường hợp điều này không hiệu quả, chẳng hạn như sốc nhiễm trùng kháng trị, một số báo cáo đã mô tả việc dùng thêm loại thuốc thứ ba, mặc dù không có thử nghiệm nào chứng minh được lợi ích của phương pháp này.

Đường dùng — Các thuốc vận mạch và tăng co bóp nên được dùng qua một catheter tĩnh mạch trung tâm được đặt ở vị trí thích hợp, nếu có sẵn. Điều này tạo thuận lợi cho việc phân phối thuốc đến tim và tuần hoàn hệ thống nhanh hơn cũng như loại bỏ nguy cơ thoát mạch ngoại vi. Khi một bệnh nhân không có catheter tĩnh mạch trung tâm, các thuốc vận mạch và tăng co bóp có thể được dùng thông qua một catheter tĩnh mạch ngoại biên tạm thời, cho đến khi catheter tĩnh mạch trung tâm được đặt.

Quen thuốc nhanh — Đáp ứng với các thuốc này có thể giảm theo thời gian do hiện tượng tachyphylaxis. Liều phải được chuẩn độ liên tục để điều chỉnh hiện tượng này và thay đổi tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân [10,11].

Ảnh hưởng huyết động — Huyết áp động mạch trung bình (MAP) ảnh hưởng bởi kháng lực mạch máu hệ thống (SVR) và cung lượng tim (CO). Trong các tình huống như sốc tim, tăng SVR làm tăng hậu tải và gánh nặng lên tim đang suy, do đó có khả năng làm giảm CO. Một số tác giả đề nghị giữ SVR khoảng 700 đến 1000 dynes x sec / cm⁵ để tránh quá tải hậu tải và giảm thiểu các biến chứng từ sự co mạch mạnh ([calculator 1](#)) [12]. Tuy nhiên, không có sự đồng thuận về chỉ số tim(CI) mục tiêu lý tưởng. Các nghiên cứu cố gắng duy trì một CI trên mức sinh lý > 4 đến 4,5 L / phút / m² không cho thấy hiệu quả có lợi [13,14].

Dùng thuốc dưới da — Bệnh nhân nặng thường được tiêm thuốc dưới da, chẳng hạn như heparin và insulin. Sinh khả dụng của các loại thuốc này có thể giảm khi điều trị với các thuốc vận mạch do co mạch dưới da.

Một số tác giả cho rằng bệnh nhân có thể cần liều cao hơn của heparin LMW để đạt được mục tiêu dự phòng huyết khối thích hợp. Một cách tiếp cận khác là đổi sang dạng tiêm tĩnh mạch bất cứ khi nào bệnh nhân được điều trị vận mạch.

Thường xuyên đánh giá lại — Bệnh nhân nặng có thể có tổn thương huyết động lần thứ hai đòi hỏi một sự thay đổi trong việc dùng thuốc vận mạch và tăng co bóp. Liều lượng của một thuốc nhất định không nên chỉ đơn giản được tăng lên do hạ huyết áp dai dẳng hoặc trầm trọng hơn mà cần phải xem xét lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và sự phù hợp của chiến lược điều trị hiện tại.

CÁC THUỐC ADRENERGIC — Các thuốc Adrenergic, chẳng hạn như [phenylephrine](#), [norepinephrine](#), [dopamine](#) và [dobutamine](#), là các thuốc vận mạch và tăng co bóp thường được sử dụng ở những bệnh nhân nặng ([bảng 1](#)). Các thuốc này tác động chọn lọc trên các thụ thể và biểu hiện hiệu quả lâm sàng khác nhau ([table 2](#)).

Norepinephrine — [Norepinephrine](#) (Levophed) tác động trên cả thụ thể alpha-1 và beta-1 adrenergic, do đó tạo ra tác dụng co mạch mạnh cũng như tăng cung lượng tim khiêm tốn [6]. Nhịp tim chậm phản xạ thường xảy ra đáp ứng với tăng huyết áp động mạch trung bình (MAP), do đó ảnh hưởng làm tăng nhẹ nhịp tim không xảy ra và tần số tim vẫn không thay đổi hoặc thậm chí giảm nhẹ. Norepinephrine là thuốc vận mạch ưu tiên trong điều trị sốc nhiễm trùng.

Phenylephrine — [Phenylephrine](#) (Neo-Synephrine) chỉ tác động trên alpha-adrenergic và do đó gây co mạch với tác dụng tăng co bóp cơ tim hoặc tăng nhịp tim tối thiểu. Tăng MAP bằng cách tăng kháng lực mạch máu hệ thống (SVR) [16]. Thuốc có ích trong trường hợp hạ huyết áp với SVR < 700 dynes x sec / cm⁵. Một bất lợi tiềm tàng của phenylephrine là nó có thể làm giảm thể tích nhát bóp, vì vậy nó được dành riêng cho bệnh nhân chống chỉ định với [norepinephrine](#) do rối loạn nhịp hoặc những người đã thất bại với các liệu pháp khác.

Mặc dù tăng SVR làm tăng hậu tải của tim, hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận rằng cung lượng tim (CO) được duy trì hoặc thực sự tăng lên ở những bệnh nhân không có rối loạn chức năng tim trước đó [4,17]. Thuốc này là chống chỉ định nếu SVR > 1200 dynes x sec / cm⁵.

Epinephrine — [Epinephrine](#) (Adrenalin) tác động mạnh lên thụ thể beta-1 adrenergic và có tác dụng vừa phải với thụ thể beta-2 và alpha-1 adrenergic. Trên lâm sàng, liều thấp epinephrine tăng CO do tác dụng tăng co bóp cơ tim và tăng nhịp tim của thụ thể beta-1 adrenergic, trong khi tác dụng co mạch do thụ thể alpha adrenergic thường được bù trừ bằng tác dụng giãn mạch của thụ thể beta-2 adrenergic. Kết quả là làm tăng CO, giảm SVR và các tác dụng thay đổi trên MAP [3]. Tuy nhiên, ở liều epinephrine cao hơn, tác dụng lên thụ thể alpha-adrenergic chiếm ưu thế, dẫn đến tăng SVR ngoài việc tăng CO. Epinephrine thường được sử dụng để điều trị phản vệ, hoặc là thuốc hàng thứ hai (sau [norepinephrine](#)) trong sốc nhiễm trùng, và để quản lý hạ huyết áp sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành.

Những hạn chế khác của [epinephrine](#) bao gồm việc gây rối loạn nhịp (do kích thích thụ thể beta-1 adrenergic) và co mạch tạng. Mức độ co mạch tạng dường như lớn hơn so với cùng liều [norepinephrine](#) hoặc [dopamine](#) ở những bệnh nhân sốc nặng [18], mặc dù tầm quan trọng của điều này trên lâm sàng là không rõ ràng.

Ephedrine — Tương tự như [epinephrine](#), [ephedrine](#) tác động chủ yếu trên thụ thể alpha và beta-adrenergic, nhưng kém hơn. Nó cũng tác động bằng cách gây giải phóng [norepinephrine](#) nội sinh. Ephedrine hiếm khi được sử dụng ngoại trừ trong trường hợp hạ huyết áp sau gây mê.

Dopamine — [Dopamine](#) (Intropin) có tác dụng tùy thuộc vào liều dùng. Nó thường được dùng như một lựa chọn thay thế hàng thứ hai cho [norepinephrine](#) ở những bệnh nhân có nhịp chậm tương đối hoặc tuyệt đối và nguy cơ loạn nhịp nhanh thấp. Việc dùng dopamine dựa trên trọng lượng cơ thể có thể tạo nên nồng độ thuốc huyết thanh tương đối khác nhau giữa các bệnh nhân [19], nhưng những điều sau đây cung cấp mô tả gần đúng về tác động của nó:

- Ở liều 1 đến 2 mcg/kg/phút, [dopamine](#) tác động chủ yếu trên các thụ thể dopamine-1 ở giương mạch máu thận, mạc treo, não và mạch vành, gây giãn mạch chọn lọc. Một số báo cáo cho rằng dopamine làm tăng lượng nước tiểu bằng cách tăng lưu lượng máu đến thận và độ lọc cầu thận, và tăng natri niệu bằng cách ức chế aldosterone và vận chuyển ở natri ống thận [20-22]. Các tác dụng này có thể bị giảm bởi [haloperidol](#) và các thuốc butyrophenones khác [22]. Tuy nhiên, hiệu quả lâm sàng của những hiện tượng này là không rõ ràng, và một số bệnh nhân có thể tiến triển tụt huyết áp ở liều thấp [23].
- Ở liều 5 đến 10 mcg/kg/phút, [dopamine](#) cũng kích thích thụ thể beta-1 adrenergic và tăng cung lượng tim, chủ yếu bằng cách tăng thể tích nhát bóp với tác dụng thay đổi trên nhịp tim [24]. Liều giữa 2 và 5 mcg/kg/phút có tác dụng thay đổi về mặt huyết động ở từng bệnh nhân: giãn mạch thường được cân bằng bằng cách tăng thể tích nhát bóp, tạo ra ảnh hưởng không đáng kể đến huyết áp hệ thống. Một số kích thích nhẹ thụ thể alpha adrenergic làm tăng SVR, và kết quả là làm tăng MAP.
- Ở liều >10 mcg/kg/phút, tác động chủ yếu của [dopamine](#) là kích thích các thụ thể alpha-adrenergic gây ra co mạch và tăng SVR [24,25]. Tuy nhiên, tác động tổng thể lên thụ thể alpha-adrenergic của dopamine yếu hơn so với [norepinephrine](#), và sự kích thích thụ thể beta-1 adrenergic của dopamine ở liều > 2 mcg/kg/phút có thể làm giới hạn liều do rối loạn nhịp.

Trong thực hành lâm sàng, tác dụng phụ thuộc liều của [dopamine](#) có nghĩa là thay đổi liều lượng của thuốc cũng giống như việc chuyển đổi thuốc vận mạch. Ngược lại, chỉ cần đơn giản tăng liều dopamine mà không hiểu rõ về tác động trên thụ thể khác nhau có thể gây ra kết quả không mong muốn.

Liều thông thường của [dopamine](#) là từ 2 đến 20 mcg/kg/phút, mặc dù liều cao đến 130 mcg/kg/phút đã được sử dụng [26]. Khi được sử dụng cho suy tim, dopamine nên được bắt đầu ở mức 2 mcg/kg/phút và sau đó được điều chỉnh đến hiệu quả sinh lý mong muốn hơn là tùy thuộc vào khoảng dự đoán như được mô tả ở trên.

Dobutamine — [Dobutamine](#) (Dobutrex) không phải là một thuốc vận mạch mà là thuốc tăng co bóp cơ tim và gây giãn mạch. Tác động ưu thế của dobutamine trên thụ thể beta-1 adrenergic làm tăng co bóp cơ tim, tăng nhịp tim và làm giảm áp lực đổ đầy thất trái. Ở bệnh nhân suy tim điều này dẫn đến giảm hoạt động giao cảm của tim [27]. Tuy nhiên, tác động tối thiểu lên thụ thể alpha và beta-2 adrenergic gây giãn mạch, cùng với giãn mạch phản xạ do tăng CO. Nhìn chung, dobutamine có tác động tăng CO, giảm SVR có hoặc không có giảm nhẹ mức huyết áp.

[Dobutamine](#) thường được sử dụng nhiều nhất ở các trường hợp suy tim và sốc tim nặng, kháng trị và không nên được sử dụng thường xuyên trong nhiễm trùng huyết do nguy cơ tụt huyết áp. Dobutamine không có tác dụng giãn mạch chọn lọc với giường mạch máu thận, như [dopamine](#) ở liều thấp.

Isoproterenol — [Isoproterenol](#) (Isuprel) chủ yếu cũng là một thuốc làm tăng co bóp cơ tim và tăng nhịp tim chứ không phải là thuốc vận mạch. Nó tác động trên thụ thể beta-1 adrenergic và, không giống như [dobutamine](#), có tác dụng tăng nhịp tim nổi bật. Do mối liên hệ của thuốc với thụ thể beta-2 adrenergic, nó có thể gây giãn mạch và giảm MAP. Do đó, việc sử dụng nó được giới hạn trong các tình huống mà hạ huyết áp là kết quả của nhịp tim chậm.

Chống chỉ định và tương tác — Một số tình trạng hoặc thuốc cần phải tránh:

- Ở những bệnh nhân sốc tim, [norepinephrine](#) được ưu tiên hơn [dopamine](#) làm thuốc vận mạch đầu tay vì phân tích từ thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy bệnh nhân sốc tim dùng dopamine có tỷ lệ tử vong cao hơn so với những người được dùng norepinephrine [28]. Ngoài ra, rối loạn nhịp thường gặp hơn ở nhóm dùng dopamine.
- Bệnh nhân u tủy thượng thận có nguy cơ kích thích hệ thần kinh thực vật quá mức khi dùng thuốc vận mạch adrenergic.
- [Dobutamine](#) chống chỉ định trong các trường hợp bệnh cơ tim phì đại vô căn có hẹp dưới van động mạch chủ.
- Bệnh nhân dùng thuốc ức chế monoamine oxidase cực kỳ nhạy cảm với thuốc vận mạch và do đó cần liều thấp hơn nhiều.

VASOPRESSIN VÀ CÁC ANALOG — [Vasopressin](#) (hormone chống bài niệu) được sử dụng trong điều trị đái tháo nhạt và xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản; tuy nhiên, nó cũng có thể hữu ích trong việc quản lý sốc giãn mạch ([bảng 1](#)). Mặc dù vai trò chính xác của nó trong sốc giãn mạch đã được xác định, nó chủ yếu được sử dụng như thuốc hàng thứ hai trong sốc giãn mạch kháng trị, đặc biệt là sốc nhiễm trùng hoặc sốc phản vệ không đáp ứng với [epinephrine](#) [29-35]. Nó đôi khi cũng được sử dụng để giảm liều các thuốc lựa chọn đầu tay. Terlipressin, tương tự vasopressin, đã được đánh giá ở những bệnh nhân sốc giãn mạch [36-41], nhưng nó không có sẵn ở Hoa Kỳ..

Những ảnh hưởng của [vasopressin](#) và terlipressin trong sốc giãn mạch (chủ yếu là sốc nhiễm trùng) được đánh giá trong một tổng quan hệ thống xác định 10 thử nghiệm ngẫu nhiên có liên quan (1134 bệnh nhân) [42]. Một phân tích gộp của sáu thử nghiệm (512 bệnh nhân) so sánh vasopressin hoặc terlipressin với giả dược hoặc chăm sóc hỗ trợ. Không có sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ tử vong ngắn hạn ở những bệnh nhân dùng vasopressin hoặc terlipressin (40,2 so với 42,9%, relative risk 0.91, 95% CI 0.79-1.05). Tuy nhiên, bệnh nhân dùng vasopressin hoặc terlipressin cần liều ít hơn so với [norepinephrine](#). Một thử nghiệm ngẫu nhiên thứ hai so sánh vasopressin với norepinephrine ở 409 bệnh nhân sốc nhiễm trùng. Mặc dù vasopressin không cải thiện tỷ lệ tử vong, nhưng nó có thể liên quan đến việc giảm tỷ lệ suy thận cần điều trị thay thế thận (25 so với 35%) [43]. Cần nghiên cứu thêm trước khi vasopressin có thể thay thế norepinephrine như là lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân sốc nhiễm trùng.

Tác động của [vasopressin](#) có thể phụ thuộc liều. Một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh hai liều vasopressin (0,0333 so với 0,067 IU / phút) ở 50 bệnh nhân sốc giãn mạch, những người cần vasopressin như là thuốc thứ hai thêm vào [44]. Liều cao hơn có hiệu quả hơn trong việc tăng huyết áp mà không làm tăng tần suất tác dụng phụ ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, liều vasopressin trên 0,03 đơn vị / phút có liên quan đến thiếu máu cục bộ mạch vành, mạc treo và hoại tử da trong một số nghiên cứu [45-48], mặc dù một số trong những nghiên cứu này là tiến hành ở động vật và hoại tử ở người cũng có thể là do các tình trạng tồn tại đồng thời (ví dụ, đông máu nội mạch lan toả). Tuy nhiên, liều cao hơn khoảng điều trị (0,04 đơn vị / phút) nói chung nên tránh vì những lý do này, trừ khi huyết áp động mạch trung bình (MAP) không thể đạt được mục tiêu với các thuốc vận mạch khác.

Tụt huyết áp rebound dường như là thường gặp sau khi ngưng [vasopressin](#). Để tránh tụt huyết áp rebound, liều giảm dần 0,01 đơn vị / phút sau mỗi 30 phút.

Các tác dụng phụ tiềm tàng khác của [vasopressin](#) bao gồm hạ natri máu và co mạch phổi [45-49]. Terlipressin có vẻ có tác dụng phụ tương tự như vasopressin. Trong phân tích gộp bốn thử nghiệm (431 bệnh nhân) được thực hiện như một phần của tổng quan hệ thống được mô tả ở trên, không có sự khác biệt đáng kể về tần suất các tác dụng phụ ở những bệnh nhân dùng vasopressin hoặc terlipressin (10.6 so với 11.8%, relative risk 0.90, 95% CI 0.49-1.67) [42].

CÁC THUỐC NONADRENERGIC — Một số thuốc cung cấp tác dụng co mạch hoặc tăng co bóp thông qua cơ chế nonadrenergic, bao gồm các thuốc ức chế phosphodiesterase và ức chế tổng hợp nitric oxide, thuốc làm tăng nhạy cảm với canxi, hoặc angiotensin II.

Thuốc ức chế PDE — Thuốc chất ức chế Phosphodiesterase (PDE), chẳng hạn như inamrinone (trước đây gọi là amrinone) và [milrinone](#) là các loại thuốc nonadrenergic có tác dụng tăng co bóp và giãn mạch. Theo nhiều cách, hiệu quả của chúng tương tự như [dobutamine](#) nhưng với tỷ lệ mắc các rối loạn nhịp thấp hơn. Thuốc ức chế PDE thường được sử dụng để điều trị bệnh nhân có suy giảm chức năng tim và suy tim kháng trị, nhưng đặc tính giãn mạch của chúng hạn chế việc sử dụng ở những bệnh nhân có tụt huyết áp [24]. Inamrinone không còn tồn tại ở Bắc Mỹ và hầu hết / tất cả các quốc gia khác nên thuốc ức chế PDE đường tĩnh mạch duy nhất được sử dụng ở Mỹ là milrinone.

Chất ức chế NOS — Sự sản xuất quá mức nitric oxide dường như đóng một vai trò quan trọng trong giãn mạch gây ra bởi nhiễm trùng huyết. Các nghiên cứu về các chất ức chế tổng hợp nitric oxide synthase (NOS) như N-monomethyl-L- arginine (L-NMMA) trong nhiễm trùng huyết cho thấy sự gia tăng phụ thuộc liều của kháng lực mạch máu hệ thống (SVR) [50]. Tuy nhiên, chỉ số tim (CI) và tần số tim (HR) giảm, ngay cả khi bệnh nhân được điều trị đồng thời với [norepinephrine](#) hoặc [epinephrine](#). Sự gia tăng SVR có xu hướng được bù trừ bằng giảm CI, do đó huyết áp động mạch trung bình (MAP) chỉ tăng thêm tối thiểu. Lợi ích lâm sàng của loại thuốc này vẫn chưa được chứng minh.

Thuốc làm tăng nhạy cảm với canxi — Một số thuốc làm tăng co bóp cơ tim (ví dụ, pimobendan, levosimendan) nhưng bằng chứng kết luận về kết cục được cải thiện với việc sử dụng chúng vẫn còn thiếu [51,52].

Angiotensin II — Các thử nghiệm ban đầu đã báo cáo một tác động vận mạch thích hợp khi dùng [angiotensin II tổng hợp](#) có nguồn gốc ngoại sinh cho sốc giãn mạch (ví dụ, sốc nhiễm trùng) [53,54]. Sự ủng hộ tốt nhất về vai trò của nó như là một thuốc vận mạch là một thử nghiệm ngẫu nhiên ở 344 bệnh nhân sốc giãn mạch (80% có nhiễm trùng huyết và bệnh nhân có cung lượng tim bình thường) đã được dùng liều cao [norepinephrine](#) hoặc các thuốc vận mạch tương đương [55]. Khi so sánh với giả dược, angiotensin II cho thấy cải thiện tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp động mạch trung bình (MAP) 10 mmHg hoặc cao hơn hoặc tăng MAP lên đến 75 mmHg hoặc cao hơn (70 so với 23%), tại thời điểm ba giờ. Không có ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong hoặc điểm SOFA. Các tác dụng phụ nghiêm trọng không khác nhau giữa các nhóm. Angiotensin II cho kết quả sử dụng thuốc vận mạch nên ít hơn và tần số tim cao hơn nhưng không gây ra loạn nhịp nhanh đe dọa tính mạng. Cần thêm các thử nghiệm khác để so sánh angiotensin II với các thuốc vận mạch khác và kiểm tra tác dụng của ở những nhóm dân số khác trước khi nó có thể được sử dụng thường xuyên như là một lựa chọn hàng thứ hai để điều trị sốc.

BIẾN CHỨNG — Các thuốc vận mạch và tăng co bóp có khả năng gây ra một số biến chứng đáng kể, bao gồm giảm tưới máu, rối loạn nhịp, thiếu máu cục bộ cơ tim, ảnh hưởng tại chỗ, và tăng đường huyết. Ngoài ra, có một số tương tác thuốc tồn tại.

Giảm tưới máu — Sự co mạch quá mức đáp ứng với hạ huyết áp và việc dùng các thuốc vận mạch có thể tạo ra sự tưới máu không đầy đủ ở các chi, mạc treo, hoặc thận. Co mạch quá mức với tưới máu không đầy đủ và kháng lực mạch máu hệ thống (SVR) > 1300 dynes x sec / cm⁵, thường xảy ra trong bối cảnh cung lượng tim không đủ hoặc hồi sức dịch không đầy đủ.

Những phát hiện ban đầu là những thay đổi màu da ở đầu các ngón tay và / hoặc ngón chân, có thể tiến triển đến hoại tử và tự rụng ngón. Sự giảm lưu lượng máu tới giường mạch máu thận có thể gây ra suy thận và thiếu niệu, trong khi bệnh nhân có bệnh động mạch ngoại biên có thể tiến triển thiếu máu cục bộ chi cấp tính.

Sự tưới máu mạc treo không đầy đủ làm tăng nguy cơ viêm dạ dày, tổn thương gan, thiếu máu cục bộ ruột, hoặc dịch chuyển hệ vi khuẩn đường ruột gây du khuẩn huyết. Mặc dù có những lo ngại này, việc duy trì MAP với các thuốc vận mạch có hiệu quả trong việc duy trì lưu lượng máu đến thận và mạc treo hơn là cho phép MAP giảm xuống, và duy trì MAP với các thuốc vận mạch có thể cứu sống tính mạng bệnh nhân bất chấp các bằng chứng của giảm tưới máu cục bộ [16,56].

Loạn nhịp tim — Nhiều thuốc vận mạch và tăng co bóp gây ra tác dụng tăng nhịp tim mạnh mẽ thông qua kích thích thụ thể beta-1 adrenergic. Điều này làm tăng nguy cơ nhịp nhanh xoang (phổ biến nhất), rung nhĩ (có khả năng tăng dẫn truyền qua nút nhĩ thất [A-V] và do đó tăng đáp ứng thất), nhịp nhanh vào lại nút nhĩ thất, hoặc loạn nhịp nhanh thất.

Bù khối lượng dịch đầy đủ có thể giảm thiểu tần suất hoặc mức độ nghiêm trọng của rối loạn nhịp tim. Mặc dù vậy, rối loạn nhịp thường hạn chế liều và đòi hỏi phải chuyển sang thuốc vận mạch khác có ít tác động nổi bật trên beta-1 adrenergic hơn. Mức độ các thuốc ảnh hưởng đến tần suất loạn nhịp tim được minh họa bằng thử nghiệm ngẫu nhiên ở 1679 bệnh nhân sốc [28]. Loạn nhịp tim phổ biến hơn ở những bệnh nhân được dùng [dopamine](#) so với những người dùng [norepinephrine](#) (24,1 so với 12,4%).

Thiếu máu cục bộ cơ tim — Các tác dụng tăng co bóp và tăng nhịp tim khi kích thích thụ thể beta-adrenergic có thể làm tăng tiêu thụ oxy cơ tim. Trong khi thường có giãn mạch vành để đáp ứng với các thuốc vận mạch [57], tưới máu vẫn có thể không đủ để đáp ứng nhu cầu oxy cơ tim tăng lên. Điện tâm đồ hàng ngày ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc vận mạch và tăng co bóp có thể giúp phát hiện thiếu máu cục bộ, và tránh nhịp nhanh quá mức với giảm độ đầy tâm trương mạch vành.

Ảnh hưởng tại chỗ — Sự thoát mạch ngoại vi của các thuốc vận mạch vào mô liên kết xung quanh có thể dẫn đến co mạch tại chỗ quá mức với hoại tử da sau đó. Để tránh biến chứng này, các thuốc vận mạch nên được truyền qua đường tĩnh mạch trung tâm bất cứ khi nào có thể. Nếu tác động này xảy ra, điều trị tại chỗ với [phentolamine](#) (5 đến 10 mg trong 10 mL normal saline) tiêm dưới da có thể giảm thiểu co mạch tại chỗ [58].

Tăng đường huyết — Tăng đường huyết có thể xảy ra do sự ức chế tiết insulin. Mức độ tăng đường huyết nói chung là nhỏ và trở nên rõ rệt hơn với [norepinephrine](#) và [epinephrine](#) hơn là [dopamine](#) [21]. Theo dõi mức đường huyết khi dùng thuốc vận mạch có thể ngăn ngừa các biến chứng của tăng đường huyết không được điều trị.

CÁC TRANH CÃI — Một số tranh cãi tồn tại liên quan đến việc sử dụng các thuốc vận mạch và tăng co bóp ở những bệnh nhân nặng. Phần lớn xuất phát từ dữ liệu tương đối ít ỏi các nghiên cứu quy mô lớn so sánh các nhóm dân số bệnh nhân tương tự được điều trị bằng các phác đồ khác nhau. Sự phát triển của các định nghĩa rõ ràng cho hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng là một bước tiến hướng tới các thử nghiệm so sánh giữa các nhóm bệnh nhân được chuẩn hóa.

Lựa chọn thuốc trong sốc nhiễm trùng — Thuốc tối ưu ở những bệnh nhân sốc nhiễm trùng là chưa rõ ràng và thực hành lâm sàng thay đổi đáng kể giữa các chuyên gia. Tuy nhiên, dựa trên phân tích gộp các thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ và nghiên cứu quan sát, một sự thay đổi trong thực hành lâm sàng đã xảy ra với việc hầu hết các chuyên gia muốn tránh [dopamine](#) trong dân số và ủng hộ dùng [norepinephrine](#) như là lựa chọn đầu tay.

"Liều thận" của dopamine — [Dopamine](#) gia tăng chọn lọc lưu lượng máu thận khi dùng cho người tình nguyện bình thường ở mức 1 đến 3 mcg / kg / phút[59,60]. Các nghiên cứu trên động vật cũng cho thấy rằng dopamine liều thấp trong bối cảnh nhiễm trùng huyết phụ thuộc vào thuốc vận mạch giúp duy trì lưu lượng máu thận [61].

Tuy nhiên, tác dụng có lợi của liều thấp hoặc "liều thận" của [dopamine](#) ít được chứng minh ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết hoặc bệnh lý nặng khác. Những bệnh nhân nặng không có bằng chứng về suy thận hoặc giảm lượng nước tiểu sẽ tiến triển lợi niệu để đáp ứng với dopamine ở mức 2 đến 3 mcg / kg / phút, với các ảnh hưởng khác nhau trên độ thanh thải creatinin, nhưng lợi ích của nó vẫn còn là một dấu chấm hỏi [10,23]. Can thiệp này không hoàn toàn vô hại vì hạ huyết áp và nhịp tim nhanh có thể xảy ra. Một nghiên cứu nhỏ đã chứng minh rằng việc dùng dopamine liều thấp cho bệnh nhân đang dùng các thuốc vận mạch khác làm tăng lưu lượng máu tạng nhưng không làm thay đổi các chỉ số khác của tưới máu mạc treo, chẳng hạn như pH niêm mạc dạ dày (pHi) [62].

Hiện tại, không có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng thường xuyên liều thấp [dopamine](#) để ngăn ngừa hoặc điều trị suy thận cấp hoặc thiếu máu cục bộ mạc treo. Nói chung, phương pháp bảo vệ thận hiệu quả nhất trong bối cảnh sốc nhiễm trùng đường như là duy trì huyết áp động mạch trung bình (MAP) > 60 mmHg trong khi cố gắng tránh co mạch quá mức (kháng lực mạch máu hệ thống [SVR] không nên vượt quá 1300 dynes x giây / cm⁵) [7,12,63,64].

Liều tối ưu — Mặc dù liều [norepinephrine](#) lên đến 100 mcg / phút ở người lớn thường được sử dụng trong sốc kháng trị và như liệu pháp điều trị cứu cánh khi kết hợp với một thuốc vận mạch thứ hai, không có liều tối đa được thiết lập tốt. Một số nghiên cứu đã cho thấy tưới máu mô được cải thiện khi sử dụng liều norepinephrine cao hơn (lên đến 350 mcg / phút) [12,64] nhưng không có lợi ích sống còn của norepinephrine liều cao đã được chứng minh một cách chắc chắn.

Chỉ số tim trên mức bình thường — Tăng chỉ số tim với các thuốc tăng co bóp đến các giá trị trên mức bình thường (tức là, > 4.5 L / phút / m²) có khả năng làm tăng sự vận chuyển oxy đến các mô ngoại vi. Về lý thuyết, việc tăng lượng oxy cung cấp có thể ngăn ngừa tình trạng thiếu oxy mô và cải thiện kết cục, và các nghiên cứu ban đầu hỗ trợ cho giả thuyết này [65-67]. Tuy nhiên, các thử nghiệm lớn hơn sau đó cho thấy liệu pháp huyết động hướng đến mục tiêu tăng chỉ số tim lên > 4.5 L / phút / m² hoặc vận chuyển oxy > 600 đến 650 mL / phút / m² bằng tăng thể tích hoặc [dobutamine](#) đều dẫn đến kết quả là không cải thiện hoặc làm xấu đi về mặt bệnh suất hoặc tỷ lệ tử vong [13,14,68].

Do đó, việc dùng thường xuyên các thuốc vận mạch và tăng co bóp để cải thiện cung lượng tim hoặc phân phối oxy trên mức bình thường không được ủng hộ.

TÓM TẮT VÀ KHUYẾN CÁO

- Thuốc vận mạch là một loại thuốc có khả năng gây co mạch mạnh và tăng huyết áp động mạch trung bình (MAP).
- Các thụ thể Alpha-1 adrenergic gây co mạch, trong khi các thụ thể beta-1 gây tăng co bóp cộng với tăng nhịp tim và thụ thể beta-2 gây giãn mạch. Một phân nhóm của thụ thể [dopamine](#) gây giải phóng [norepinephrine](#) với co mạch sau đó, mặc dù nhiều thụ thể dopamin gây giãn mạch. Một số thuốc làm tăng độ nhạy cảm của cơ tim với canxi trong khi những thuốc khác gây co mạch trực tiếp thông qua kích thích thụ thể angiotensin II.
- Thuốc vận mạch được chỉ định khi MAP <60 mmHg, hoặc giảm huyết áp tâm thu vượt quá 30 mmHg so với mức nền, khi tình trạng này dẫn đến rối loạn chức năng cơ quan đích do giảm tưới máu.
- Tình trạng giảm thể tích tuần hoàn nên được điều chỉnh trước khi điều trị vận mạch để đạt được hiệu quả tối ưu. Bệnh nhân nên được đánh giá lại thường xuyên sau khi điều trị vận mạch đã được bắt đầu. Các vấn đề thường xảy ra bao gồm tachyphylaxis, có thể cần điều chỉnh liều, và tình trạng huyết động xấu đi, cần được nhận biết và quản lý.
- Lựa chọn thuốc ban đầu phải dựa trên nguyên nhân tiềm ẩn của sốc (ví dụ, [dobutamine](#) cho sốc tim mà không có tụt huyết áp đáng kể, [norepinephrine](#) cho sốc nhiễm trùng và sốc tim với hạ huyết áp, [epinephrine](#) cho sốc phản vệ).
- Các biến chứng của việc điều trị vận mạch bao gồm giảm tưới máu (đặc biệt ảnh hưởng đến các chi, mạc treo hoặc thận), rối loạn nhịp, thiếu máu cục bộ cơ tim, thoát mạch ngoại vi với hoại tử da và tăng đường huyết.

Nguyễn Phúc Thiện
Group “Cập nhật kiến thức y khoa”

REFERENCES

1. Müllner M, Urbanek B, Havel C, et al. Vasopressors for shock. Cochrane Database Syst Rev 2004; :CD003709.
2. AHLQUIST RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948; 153:586.
3. ALLWOOD MJ, COBBOLD AF, GINSBURG J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine. Br Med Bull 1963; 19:132.
4. Williamson AP, Seifen E, Lindemann JP, Kennedy RH. WB4101- and CEC-sensitive positive inotropic actions of phenylephrine in rat cardiac muscle. Am J Physiol 1994; 266:H2462.
5. Catt KJ, Mendelsohn FA, Millan MA, Aguilera G. The role of angiotensin II receptors in vascular regulation. J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6 Suppl 4:S575.
6. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 1999; 27:639.
7. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. Crit Care Med 1993; 21:70.
8. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? Crit Care Med 1981; 9:437.
9. Packman MI, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. Crit Care Med 1983; 11:165.
10. Lherm T, Troché G, Rossignol M, et al. Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. Intensive Care Med 1996; 22:213.

11. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69:262.
12. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826.
13. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025.
14. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717.
15. Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002; 359:849.
16. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:1395.
17. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al. Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432.
18. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659.
19. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, et al. Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology* 2000; 92:338.
20. Goldberg LI. Dopamine--clinical uses of an endogenous catecholamine. *N Engl J Med* 1974; 291:707.
21. HORWITZ D, FOX SM 3D, GOLDBERG LI. Effects of Dopamine in man. *Circ Res* 1962; 10:237.
22. Dasta JF, Kirby MG. Pharmacology and therapeutic use of low-dose dopamine. *Pharmacotherapy* 1986; 6:304.
23. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994; 22:1919.
24. Löllgen H, Drexler H. Use of inotropes in the critical care setting. *Crit Care Med* 1990; 18:S56.
25. Steel, A, Bihari, D. Choice of catecholamine: does it matter? *Curr Opin Crit Care* 2000; 6:347.
26. Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, et al. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23:1962.
27. Al-Hesayen A, Azevedo ER, Newton GE, Parker JD. The effects of dobutamine on cardiac sympathetic activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1269.
28. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.
29. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:1276.
30. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752.
31. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:487.
32. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313.
33. Kill C, Wranze E, Wulf H. Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. Two case reports. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134:260.
34. Schummer C, Wirsing M, Schummer W. The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. *Anesth Analg* 2008; 107:620.

35. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1889.
36. Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897.
37. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia* 2004; 59:993.
38. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209.
39. Leone M, Albanèse J, Delmas A, et al. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 2004; 22:314.
40. Rodríguez-Núñez A, Fernández-Sanmartín M, Martínón-Torres F, et al. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2004; 30:477.
41. Morelli A, Rocco M, Conti G, et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:597.
42. Polito A, Parisini E, Ricci Z, et al. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38:9.
43. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:509.
44. Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med* 2010; 36:57.
45. Malay MB, Ashton JL, Dahl K, et al. Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1327.
46. Kahn JM, Kress JP, Hall JB. Skin necrosis after extravasation of low-dose vasopressin administered for septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1899.
47. Leather HA, Segers P, Berends N, et al. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002; 30:2548.
48. Dünser MW, Mayr AJ, Tür 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.
49. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486.
50. Petros A, Lamb G, Leone A, et al. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994; 28:34.
51. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017.
52. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017.
53. Antonucci E, Gleeson PJ, Annoni F, et al. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. *Shock* 2017; 47:560.
54. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care* 2014; 18:534.
55. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017; 377:419.

56. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354.
57. Bohr DF. Adrenergic receptors in coronary arteries. *Ann N Y Acad Sci* 1967; 139:799.
58. Peters, JI, Utset, OM. Vasopressors in shock management: Choosing and using wisely. *J Crit Illness* 1989; 4:62.
59. Hollenberg NK, Adams DF, Mendell P, et al. Renal vascular responses to dopamine: haemodynamic and angiographic observations in normal man. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:733.
60. D'Orio V, el Allaf D, Juchmès J, Marcelle R. The use of low doses of dopamine in intensive care medicine. *Arch Int Physiol Biochim* 1984;92:S11.
61. Schaer GL, Fink MP, Parrillo JE. Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: enhanced renal blood flow with combination pressor therapy. *Crit Care Med* 1985; 13:492.
62. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:31.
63. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988; 16:663.
64. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993; 19:151.
65. Shoemaker WC, Kram HB, Appel PL. Therapy of shock based on pathophysiology, monitoring, and outcome prediction. *Crit Care Med* 1990; 18:S19.
66. Russell JA, Phang PT. The oxygen delivery/consumption controversy. Approaches to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:533.
67. Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102:216.
68. Alía I, Esteban A, Gordo F, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest* 1999; 115:453.

GRAPHICS

Vasopressors and inotropes in treatment of acute hypotensive states and shock: Adult dose and selected characteristics

Agent	US trade name	Initial dose	Usual maintenance dose range	Range of maximum doses used in refractory shock	Role in therapy and selected characteristics
Vasopressors (alpha-1 adrenergic)					
Norepinephrine (noradrenaline)	Levophed	8 to 12 mcg/minute (0.1 to 0.15 mcg/kg/minute) A lower initial dose of 5 mcg/minute may be used, eg, in older adults	2 to 4 mcg/minute (0.025 to 0.05 mcg/kg/minute)	35 to 100 mcg/minute (0.5 to 0.75 mcg/kg/minute; up to 3.3 mcg/kg/minute has been needed rarely)	- Initial vasopressor of choice in septic, cardiogenic, and hypovolemic shock. - Wide range of doses utilized clinically. - Must be diluted; eg, a usual concentration is 4 mg in 250 mL of D5W or NS (16 micrograms/mL).
Epinephrine (adrenaline)	Adrenalin	1 mcg/minute (0.014 mcg/kg/minute)	1 to 10 mcg/minute (0.014 to 0.14 mcg/kg/minute)	10 to 35 mcg/minute (0.14 to 0.5 mcg/kg/minute)	- Initial vasopressor of choice in anaphylactic shock. - Typically an add-on agent to norepinephrine in septic shock when an additional agent is required to raise MAP to target and occasionally an alternative first-line agent if norepinephrine is contraindicated. - Increases heart rate; may induce tachyarrhythmias and ischemia. - Elevates lactate concentrations during initial administration (ie, may preclude use of lactate clearance goal); - may decrease mesenteric perfusion.

					Must be diluted; eg, a usual concentration is 1 mg in 250 mL D5W (4 micrograms/mL).
Phenylephrine	Neo-Synephrine, Vazculep	100 to 180 mcg/minute until stabilized (alternatively, 0.5 to 2 mcg/kg/minute)	20 to 80 mcg/minute (0.25 to 1.1 mcg/kg/minute)	80 to 360 mcg/minute (1.1 to 6 mcg/kg/minute); Doses >6 mcg/kg/minute do not increase efficacy according to product information in the United States	Pure alpha-adrenergic vasoconstrictor. Initial vasopressor when tachyarrhythmias preclude use of norepinephrine. Alternative vasopressor for patients with septic shock who: (1) develop tachyarrhythmias on norepinephrine, epinephrine, or dopamine, (2) have persistent shock despite use of two or more vasopressor/inotropic agents including vasopressin (salvage therapy), or (3) high cardiac output with persistent hypotension. May decrease stroke volume and cardiac output in patients with cardiac dysfunction.

					May be given as bolus dose of 50 to 100 micrograms to support blood pressure during rapid sequence intubation. Must be diluted; eg, a usual concentration is 10 mg in 250 mL D5W or NS (40 micrograms/mL).
Dopamine	Inotropin	2 to 5 mcg/kg/minute	5 to 20 mcg/kg/minute	20 to >50 mcg/kg/minute	An alternative to norepinephrine in septic shock in highly selected patients (eg, with compromised systolic function or absolute or relative bradycardia and a low risk of tachyarrhythmias). More adverse effects (eg, tachycardia, arrhythmias particularly at doses ≥ 20 mcg/kg/minute) and less effective than norepinephrine for reversing hypotension in septic shock. Lower doses (eg, 1 to 3 mcg/kg/minute) should not be used for renal protective effect and can cause hypotension during weaning. Must be diluted; eg, a usual concentration is 400 mg in 250 mL D5W (1.6 mg/mL); use of a commercially available pre-diluted solution is preferred.
Antidiuretic hormone					

Vasopressin (arginine-vasopressin)	Pitressin, Vasopressin	0.03 units per minute (alternatively 0.01 to 0.03 units/minute initially)	0.03 to 0.04 units per minute (not titrated)	0.04 to 0.07 units/minute; Doses >0.04 units/minute can cause cardiac ischemia and should be reserved for salvage therapy	- Add-on to norepinephrine to raise blood pressure to target MAP or decrease norepinephrine requirement. Not recommended as a replacement for a first-line vasopressor. - Pure vasoconstrictor; may decrease stroke volume and cardiac output in myocardial dysfunction or precipitate ischemia in coronary artery disease. - Must be diluted; eg, a usual concentration is 25 units in 250 mL D5W or NS (0.1 units/mL).
Inotrope (beta 1 adrenergic)					
Dobutamine	Dobutrex	0.5 to 1 mcg/kg/minute (alternatively, 2.5 mcg/kg/minute in more severe cardiac decompensation)	2 to 20 mcg/kg/minute	20 to 40 mcg/kg/minute; Doses >20 mcg/kg/minute are not recommended in heart failure and should be reserved for salvage therapy	- Initial agent of choice in cardiogenic shock with low cardiac output and maintained blood pressure. - Add-on to norepinephrine for cardiac output augmentation in septic shock with myocardial dysfunction (eg, in elevated left ventricular filling pressures and adequate MAP) or ongoing hypoperfusion despite adequate intravascular volume and use of vasopressor agents.

					- Increases cardiac contractility and rate; may cause hypotension and tachyarrhythmias. Must be diluted; a usual concentration is 250 mg in 500 mL D5W or NS (0.5 mg/mL); use of a - commercially available pre-diluted solution is preferred.
Inotrope (nonadrenergic, PDE 3 inhibitor)					
Milrinone	Primacor	Optional loading dose: 50 mcg/kg over 10 minutes (usually not given)	0.125 to 0.75 mcg/kg/minute		Alternative for short-term cardiac output augmentation to maintain organ perfusion in cardiogenic shock refractory to other agents. Increases cardiac contractility and modestly increases heart rate at high doses; may cause peripheral vasodilation, hypotension, and/or ventricular arrhythmia. Renally cleared; dose adjustment in renal impairment needed. Must be diluted; eg, a usual concentration is 40 (200 micrograms/mL); use of a commercially available pre-diluted solution is preferred.

- All doses shown are for intravenous (IV) administration in adult patients. The initial doses shown in this table may differ from those recommended in immediate post-cardiac arrest management (ie, advanced cardiac life support). For details, refer to the UpToDate topic review of post-cardiac arrest management in adults, section on hemodynamic considerations.
- Vasopressors can cause life-threatening hypotension and hypertension, dysrhythmias, and myocardial ischemia. They should be administered by use of an infusion pump adjusted by clinicians trained and experienced in dose titration of intravenous vasopressors using continuous noninvasive electronic monitoring of blood pressure, heart rate, rhythm, and function.
Hypovolemia should be corrected prior to the institution of vasopressor therapy. Reduce infusion rate gradually; avoid sudden discontinuation.
- Vasopressors can cause severe local tissue ischemia; central line administration is preferred. When a patient

does not have a central venous catheter, vasopressors can be temporarily administered in a low concentration through an appropriately positioned peripheral venous catheter (ie, in a large vein) until a central venous catheter is inserted. The examples of concentrations shown in this table are useful for peripheral (short-term) or central line administration. Closely monitor catheter site throughout infusion to avoid extravasation injury. In event of extravasation, prompt local infiltration of an antidote (eg, phentolamine) may be useful for limiting tissue ischemia. Stop infusion and refer to extravasation management protocol.

- Vasopressor infusions are high-risk medications requiring caution to prevent a medication error and patient harm. To reduce the risk of making a medication error, we suggest that centers have available protocols that include steps on how to prepare and administer vasopressor infusions using a limited number of standardized concentrations. Examples of concentrations and other detail are based on recommendations used at experienced centers; protocols can vary by institution.

D5W: 5% dextrose water; MAP: mean arterial pressure; NS: 0.9% saline.

Prepared with data from:

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. *Crit Care Med* 2017; 45:486.
2. Hollenberg SM. *Vasoactive drugs in circulatory shock*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:847.
3. Lexicomp Online. Copyright © 1978-2018 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.

Graphic 99963 Version 8.0

Vasoactive medication receptor activity and clinical effects

Drug	Receptor activity				Predominant clinical effects
	Alpha-1	Beta-1	Beta-2	Dopaminergic	
Phenylephrine	+++	0	0	0	SVR ↑↑, CO ↔/↑
Norepinephrine	+++	++	0	0	SVR ↑↑, CO ↔/↑
Epinephrine	+++	+++	++	0	CO ↑↑, SVR ↓ (low dose) SVR/↑ (higher dose)
Dopamine (mcg/kg/min)*					
0.5 to 2.	0	+	0	++	CO
5. to 10.	+	++	0	++	CO ↑, SVR ↑
10. to 20.	++	++	0	++	SVR ↑↑
Dobutamine	0/+	+++	++	0	CO ↑, SVR ↓
Isoproterenol	0	+++	+++	0	CO ↑, SVR ↓

+++ : Very strong effect; ++ : Moderate effect; + : Weak effect; 0 : No effect.

* Doses between 2. and 5. mcg/kg/min have

variable effects. Graphic 63100 Version 1.0

Contributor Disclosures

Scott Manaker, MD, PhD Consultant/Advisory boards: Expert witness in workers' compensation and in medical negligence matters [General pulmonary and critical care medicine]. Equity Ownership/Stock Options (Spouse): Johnson & Johnson; Pfizer (Numerous medications and devices). Other Financial Interest: Director of ACCP Enterprises, a wholly owned for-profit subsidiary of ACCP [General pulmonary and critical care medicine (Providing pulmonary and critical care medicine education to non-members of ACCP)]. **Polly E Parsons, MD** Nothing to disclose **Geraldine Finlay, MD** Nothing to disclose

Contributor disclosures are reviewed for conflicts of interest by the editorial group. When found, these are addressed by vetting through a multi-level review process, and through requirements for references to be provided to support the content. Appropriately referenced content is required of all authors and must conform to UpToDate standards of evidence.

[Conflict of interest policy](#)