

Инотропные и вазопрессорные средства

Лекция профессора кафедры
анестезиологии и реаниматологии
Говоровой Н.В.

Гипотензия во время анестезии

- Гипотензией считается снижение артериального давления более чем на 20% от исходного или в абсолютных цифрах — ниже 90 мм рт. ст. систолического давления или 60 мм рт. ст. среднего АД.
- Причины гипотонии в зависимости от ведущего механизма могут быть в виде:
 - 1) гиповолемическая гипотензия – снижение преднагрузки
 - 2) распределительная (дистрибутивная) гипотензия – снижение постнагрузки
 - 3) кардиогенная гипотензия – нарушение сократительной функции сердца.

Гиповолемическая ГИПОТЕНЗИЯ

Может быть в результате неадекватной инфузионной терапии вследствие:

- хирургического кровотечения
- некоррегированных предоперационных потерь (в ЖКТ, связанных с хирургической патологией, потерь жидкости в «третье пространство, предоперационное голодание, подготовка кишечника и др)
- полиурии
- Гиповолемическая гипотензия сопровождается низким ЦВД, хорошо реагирует на инфузионную терапию.
- тахикардия может быть невыраженной или отсутствовать при гиповолемической гипотензии у больных на фоне приема бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, а также при гиповолемии на фоне нейроаксиального блока.

Распределительная (дистрибутивная) гипотензия

ведущий механизм нарушений снижение постнагрузки, может быть в результате различных причин:

- анафилактический шок (сопровождается другими проявлениями анафилаксии – кожные высыпания, дыхательные расстройства)
- септический шок (есть признаки системной воспалительной реакции, органной дисфункции)
- сдавление полых вен в результате заболеваний, хирургических манипуляций или беременности
- повышенное внутригрудное давление
- операционного положения пациента
- в результате симпатической блокады при эпидуральной или спинальной анестезии (высокий симпатический блок (до Th4);
- при реваскуляризации участков тела после снятия турникета с магистрального артериального сосуда из-за быстрого поступления в кровь биологически активных веществ, вазодилататоров (турникетный шок).
- действие лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты, снижающие ОПСС

- внутривенные анестетики – барбитураты, пропофол;
- - вазодилататоры (нитропруссид натрия, нитроглицерин);
- - α -адреноблокаторы (дроперидол);
- - препараты, способствующие выбросу гистамина;
- - ганглиоблокаторы;
- - блокаторы кальциевых каналов (нифедипин).

Фактор снижения преднагрузки

- увеличение давления в правом предсердии и, следовательно, развитие гипотензии при
- пневмоторакс,
- тампонада сердца,
- поражение клапанного аппарата сердца,
- легочная гипертензия

Кардиогенная гипотензия

Ведущий механизма снижение сократимость миокарда.

- инфаркт миокарда;
- гипотермия (температурой тела ниже 33 °С);
- гипокальциемия;
- ацидоз или алкалоз;
- раздражение блуждающего нерва (например, ларингокардиальным рефлексом во время интубации трахеи на фоне поверхностной анестезии);
- токсический эффект большой дозы местных анестетиков (лидокаина, прокаина и др.).

Проявления

- Снижающееся или низкое артериальное давление (систолическое, диастолическое или среднее).
- Ослабление или отсутствие периферического пульса.
- Ослабление сердечных тонов
- Аритмии.
- Невозможность удовлетворительного считывания показателей пульсоксиметром или прибором для неинвазивного АД.
- Снижение концентрации CO_2 в конце выдоха либо насыщения O_2 .
- Снижение продукции мочи.
- У пациентов в сознании - жалобы на слабость, головокружение, тошноту, может быть рвота.

В зависимости от причины гипотензии могут использоваться приемы

- оценка и (или) уменьшении глубины анестезии;
- восполнении ОЦК
- применении лекарственных препаратов, обладающих вазопрессорным эффектом (дофамин, норадреналин);
- устранение пневмоторакса
- уменьшение ПДКВ:
- своевременном лечении аритмии и ишемии миокарда;
- использовании атропина (или его производных) для предупреждения развития вагусных рефлексов;
- применении кардиостимулятора при некупирующейся брадикардии или внутрисердечной блокаде.

Алгоритм действий

•1. Убедитесь в адекватности оксигенации и вентиляции.

•Проверьте насыщение O₂. При выраженной гипотензии или низком насыщении O₂ повысьте FiO₂.

•2. Убедитесь в том, что гипотензия действительно имеет место. Пропальпируйте периферический пульс. Если пульс значительно напряжен, подумайте о возможном артефакте либо преходящем характере этого явления. Повторите НАД. Измерьте давление вручную. Если используется прямое АД - проверьте калибровку датчика для инвазивного измерения кровяного давления, проверьте артериальный катетер — нет ли подтекающих соединений либо открытых краников.

•3. Уменьшите либо прекратите введение любых вазодилататоров. Примите меры по увеличению ОЦК.

- Положение Тренделенбурга - либо поднять ноги выше уровня сердца.
- Струйное введение жидкостей.
- При ХСН в анамнезе делайте это небольшими болюсами и постоянно анализируйте ситуацию.
- ? О необходимости переливания крови или коллоидов для быстрого увеличения объема.
- При необходимости продолжать интенсивную инфузионную терапию убедитесь в достаточности диаметра венозного катетера.
- Обсудите с хирургом объем кровопотери и вероятность наличия препятствия венозному возврату.

- **4. Тяжелую гипотензию корригируйте болюсным в/в введением вазопрессоров и инотропов:**
- введите эфедрин, 5—50 мг, или фенилэфрин (мезатон), 20— 100 мкг; или адреналин, 10—100 мкг.
- Для поддержания приемлемого кровяного давления при необходимости повторяйте такое введение.
- Гиповолемия как причина гипотензии встречается наиболее часто, но может быть не единственной причиной. Проверьте темп диуреза, гематокрит и жидкостный баланс. Проверьте давление наполнения, если катетер ЛА или ЦВД установлен. Если нет, подумайте о возможности его установки. При наличии мониторинга центральной гемодинамики проверьте сердечный выброс и ОПСС. Если гипотензия не корригируется стандартными мерами или ведение пациента осложняют какие-либо другие факторы (например, отек легких, олигурия), подумайте возможность инфузионного введения инотропов или вазопрессоров. При тяжелой гипотензии (например, при септическом шоке) показана постоянная инфузия вазопрессоров.

- **Помнить, что гипотония приобретает особое значение, если она сопровождается клиникой циркуляторных расстройств и нарушением органной перфузии:**
- **Диурез менее 0,5 мл/кг МТ в час,**
- **Уменьшение артерио-венозной разницы по O₂**
- **Метаболический ацидоз.**

Структурный подход к проблеме шока

- 1. Показатели группы давление/кровоток:
 - **Сердечный выброс**
 - **ОПСС**
 - **ДЗЛК**
- 2. Показатели транспорта кислорода:
 - **Доставка кислорода**
 - **Потребление кислорода**
 - **Лактат сыворотки**

- Доставка кислорода

$$D O_2 = CI \cdot (1.3 \cdot H_v \cdot S a O_2) =$$
$$520-720 \text{ мл/мин м}^2$$

- Потребление кислорода

$$V O_2 = CI \cdot (1,3 \cdot H_v) \cdot (S a O_2 - S v O_2) =$$
$$110-180 \text{ мл/мин м}^2$$

Нормативные значения параметров кислородтранспортной функции крови

Напряжение O ₂ в артериальной крови P _a O ₂	80-105 мм рт ст
Напряжение кислорода в смешанной венозной крови P _v O ₂	35-45 мм рт ст
Тотальный гемоглобин	135-155 г/л
Сатурация гемоглобина артериальной крови кислородом (S _a O ₂)	97-98%
Сатурация гемоглобина смешанной венозной крови (S _v O ₂)	70-77%
Объемное содержание O ₂ в артериальной крови (C _a O ₂)	16.5 - 20.5 об. %

Нормативные значения параметров кислородтранспортной функции крови

Объемное содержание O_2 в смешанной венозной крови ($C_v O_2$)	12 - 16 об. %
Артерио-венозная разница по кислороду $C(a-v) O_2$	4 - 5.5 об. %
Сердечный индекс	2.5 - 4 л/мин/м ²
Доставка кислорода	520 - 720 мл/мин/м ²
Потребление кислорода	110 - 180 мл/мин/м ²
Экстракция кислорода тканями	22 - 32 %
Легочный шунт	3 - 8 %
Лактат сыворотки	0 - 4 мэкв/л

- Шок – состояние, при котором потребление кислорода тканями неадекватно их потребностям для аэробного метаболизма.

Основные патогенетические составляющие нарушений циркуляторного гомеостаза при шоке:

- Гиповолемия
- Нарушение сократительной способности миокарда
- Нарушение сосудистого тонуса

Малый гемодинамический профиль («формула») шока

Гиповолемический	Кардиогенный	Дистрибутивный (септический)
Низкий СВ Низкое ДЗЛК Высокое ОПСС	Низкий СВ Высокое ДЗЛК Низкое ОПСС	Высокий СВ Низкое ДЗЛК Низкое ОПСС

The diagram illustrates the hemodynamic profiles of three types of shock. The table is organized into three columns: Hypovolemic (pink), Cardiogenic (green), and Distributive (blue). Each column has a header row and a parameter row. Arrows indicate the direction of change for each parameter: red arrows for decreases and blue arrows for increases. A large red arrow at the bottom points from the Distributive shock column towards the Cardiogenic shock column.

Основные виды шока и их гемодинамические профили

- Гиповолемический

СВ ↓ **ОПСС** ↑ **ДЗЛК** ↓

- Кадиогенный

СВ ↓ **ОПСС** ↑ **ДЗЛК** ↑

- Септический

СВ ↑ **ОПСС** ↓ **ДЗЛК** ↓

- Шок – это не только артериальная гипотензия и гипоперфузия, но и состояние неадекватной оксигенации тканей.
- Нарушение окислительных процессов при различных патологических состояниях является ОСНОВНЫМ СИНДРОМОМ, формирующим многочисленные морфофункциональные изменения.
- Кислородный метаболизм напрямую связан с адаптационной реакцией организма, лимитирование или чрезмерный стресс-ответ которой вызывает дисфункцию многих систем организма, при которых причина, вызвавшая данные изменения (операция, кровотечение, инфекция, травма и др.) отступает как бы на второй план критического состояния.

- Поддержание адекватного системного и регионарного транспорта кислорода при критических состояниях является важнейшей задачей современных диагностических и терапевтических мероприятий.

Меры, обеспечивающие доставку кислорода к тканям

- оптимизация преднагрузки желудочков сердца
- повышение содержания кислорода в артериальной крови
- оптимизация кислородной емкости крови (гематокрит - 30-33%, гемоглобин – 100 -110 г\л)
- усиление инотропной функции сердца
- сокращение постнагрузки

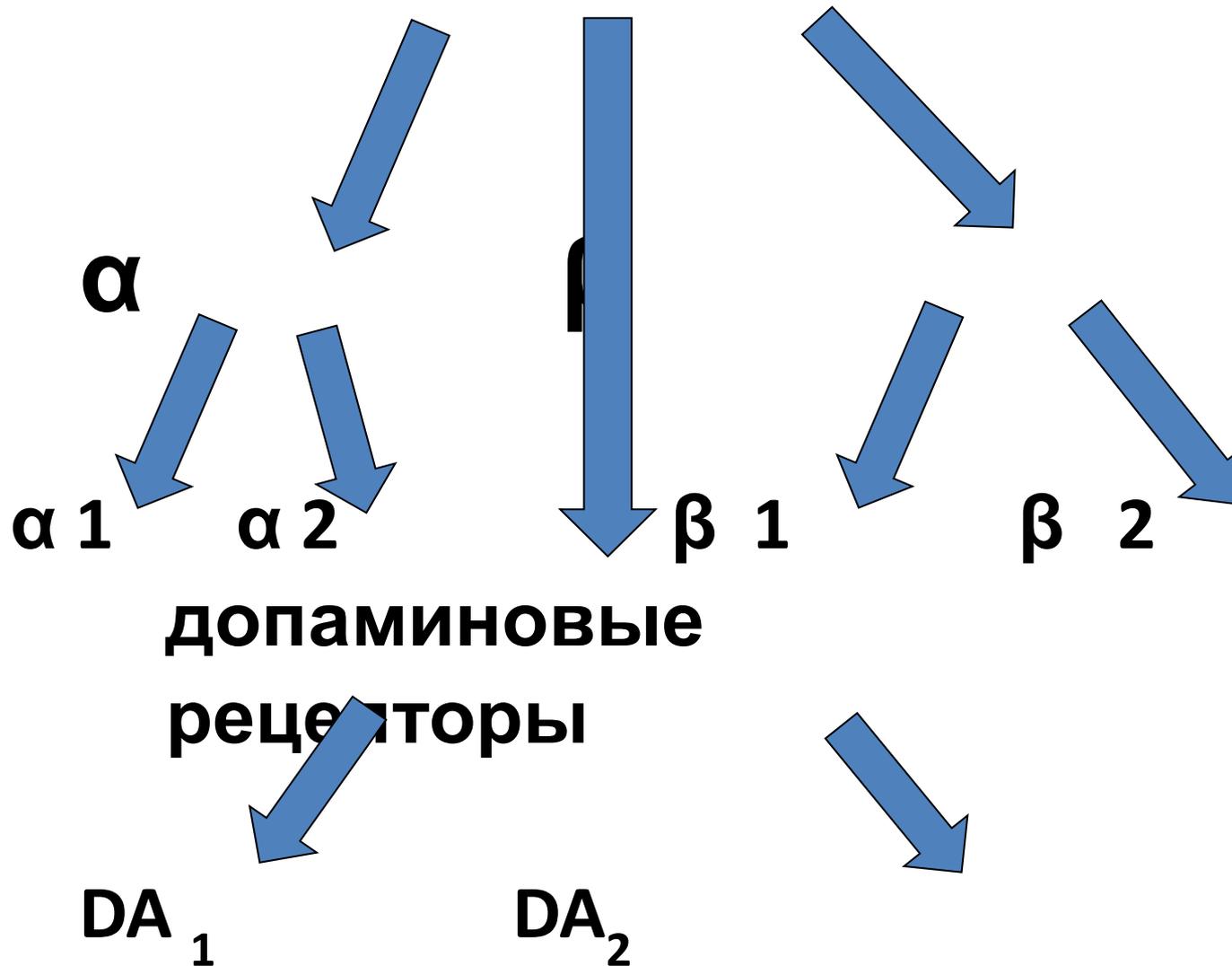
Основные ЦЕЛИ применения инотропных и вазоактивных препаратов:

- Поддержание кровообращения с уровнем АД , достаточным для обеспечения перфузии жизненно важных органов.
- Предотвращение вторичных ишемических и гипоксических осложнений, приводящих к поражению органов и органной недостаточности.
- Воздействие на патологические изменения, лежащие в основе синдромов нарушения кровоснабжения и доставки кислорода к тканям.
- Обеспечение транспорта кислорода, адекватного метаболическим потребностям организма.

Классификация лекарственных средств с положительным инотропным эффектом:

- **I класс** – цАМФ-зависимые кардиотоники:
 - β – адреностимуляторы (адреналин, допамин, добутамин, допексамин и др),
 - ингибиторы фосфодиэстеразы (амринон, милренон)
- **II класс** - средства, действующие на ионные насосы сарколемных каналов (дигоксин, строфантин)
- **III класс** – средства, увеличивающие чувствительность сократительных белков к кальцию (левосимендан)
- **IV класс** – средства сочетанного механизма действия (веснаринон, пимобендан – нет регистрации в России)
(Рациональная фармакоанестезиология, 2016)

Адренорецепторы



Адренорецепторы

α						β			Оригинальная классификация Алквиста
$\alpha 1$			$\alpha 2$			$\beta 1$	$\beta 2$		По классич фармакол
$\alpha 1A1D$	$\alpha 1B$	$\alpha 1C$	$\alpha 2A$	$\alpha 2B$	$\alpha 2C$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$	По молекул фармакологии
G q/11			Gj ; Go			Gs	Gs/ Go	Gs/Gj	По трансдукции и сигнала
Активирует фосфолипазу C			Ингибирует аденилатциклазу; Ca и K каналы			Активирует аденилатциклазу Ca каналы			
Постсинаптически: вазоконстрикция			Постсинаптически: вазоконстрикция Пресинаптически: вазоконстрикция			↑ Инотропной функции сердца, ЧСС	Расслаб глад мускулатуры Корди	Липолиз	По эффекторным органам

В настоящее время различают 9 подтипов:

- α 1A, α 1B, α 1D
- α 2A/D, α 2B, α 2C
- β 1, β 2, β 3
- Подтипы различаются молекулярной структурой и аффинитетом к лигандам – высокоселективным агонистам и антагонистам.
- Каждый из подтипов кодируется уникальной последовательностью нуклеотидов генома.

- Эффекты активации АР реализуются с помощью различных вторичных посредников, специфичных для каждого из типов, тогда как сами АР лишены тканевой специфичности.
- Идентичные АР обнаружены в клетках различных тканей, и наоборот, одна и та же клетка может нести различные АР, часто оказывающие разнонаправленное действие.
- Результат действия катехоламинов на клетку зависит от степени экспрессии на ее поверхности и преимущественной активации АР того или иного типа. Именно этим определяется многообразие гемодинамических и негемодинамических эффектов катехоламинов.

α - 1 адренорецепторы

- Это постсинаптические рецепторы
- Располагаются в гладкой мускулатуре кровеносных сосудов, бронхов, радужной оболочке глаз, матке, кишечника и органов мочеполовой системы.
- Активация α - 1 адренорецепторов повышает активность аденилатциклазы → увеличивает концентрацию ионов кальция внутри клетки, что приводит к сокращению мышц.
- Эффекты агонистов - α - 1 – адренорецепторов: мидриаз, сужение бронхов, сужение кровеносных сосудов, сокращение матки, сокращение сфинктеров ЖКТ и мочеполового тракта, подавление секреции инсулина, стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза.
- Наиболее важный результат стимуляции α - 1-адренорецепторов – это сужение кровеносных сосудов, приводящее к повышению ОПСС и АД.

α -2-адренорецепторы

- Располагаются пресинаптически, на нервных окончаниях.
- Активация α -2-адренорецепторов угнетает активность аденилатциклазы, что в свою очередь подавляет поступление ионов кальция в нервные окончания. Снижение концентрации кальция нарушает механизм экзоцитоза, за счет чего происходит ингибирование выделения норадреналина в синаптическую щель.
- Агонисты α -2-адренорецепторов по механизму отрицательной обратной связи подавляют высвобождение норадреналина из нейронов.
- Стимуляция постсинаптических α -2-адренорецепторов в ЦНС оказывает седативный эффект и подавляет симпатическую импульсацию, что снижает ОПСС и АД.

β - 1-адренорецепторы

- **Расположены постсинаптически, в подавляющем большинстве сосредоточены в сердце.**
- **Стимуляция приводит к активации аденилатциклазы, что обеспечивает синтез цАМФ из АТФ и инициирует каскад фосфорелирования киназы.**
- **Конечный эффект агонистов β - 1-адренорецепторов – увеличение силы и частоты сердечных сокращений, облегчение проводимости**

β - 2 – адренорецепторы

- Это постсинаптические рецепторы, расположенные в гладкомышечных и железистых органах.
- Стимуляция β - 2 – адренорецепторов, также приводит к активации аденилатциклазы,
- Но β - 2 – адренорецепторы вызывают совсем другие эффекты – бронходилатацию, вазодилатацию, расслабление матки, мочевого пузыря и кишечника. Происходит стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза, увеличивается секреция инсулина.
- Агонисты β - 2 – адренорецепторов активируют натрий-калиевый насос, который перемещает ионы калия внутрь клетки. что может способствовать

Дофаминовые рецепторы

- DA1 – постсинаптические рецепторы
- DA2 - пресинаптические рецепторы
- Возбуждение DA1 приводит к вазодилатации и усилению кровотока к различным органам, особенно в почках (повышение диуреза)
- Возбуждение DA2 также приводит к вазодилатации, но за счет торможения выброса норадреналина.

Тахифилаксия

- В основе феномена **тахифилаксии** лежит свойство адренергических рецепторов изменять свою конформацию, численность на поверхности мембраны клетки, способность к связыванию и сродство к воздействию на них агонисту.
- Плотность адренергических рецепторов на клеточной мембране не постоянна, она может изменяться при многих заболеваниях и патологических состояниях.
- Изменение плотности и чувствительности рецепторов оказывают серьезное влияние на эффективность терапии больных, находящихся в критических состояниях, в частности, в состоянии шока.

Десенситизация

- Феномен изменения количества рецепторов и их сродства к катехоламинам получил название **десенситизации**.
- Регуляция десенситизации происходит по механизму обратной связи.
- Регуляция адренорецепторных процессов самими катехоламинами названа гомологичной, другими веществами - гетерологичной.
- При десенситизации рецепторы не исчезают и не инактивируются, они как бы маскируются.
- Прекращение действия агониста или применение антагониста приводят к демаскировке соответствующего рецептора.
- Десенситизация является тем механизмом, который защищает ткани-мишени от длительного воздействия высокого уровня катехоламинов.

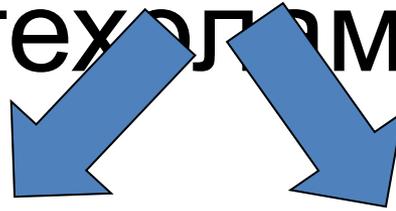
Исходя из патофизиологии СН

- Необходим препарат, увеличивающий сократительную способность миокарда без стимулирования АР, т.к. чувствительность и плотность АР значительно падают, особенно при хронических заболеваниях сердца.
- Препараты должны улучшать не только систолическую, но и диастолическую функцию.
- Препараты не должны вызывать тахикардию, аритмию, повышать потребность миокарда в кислороде.
- Не должны истощать запасы макроэргов (как это делают катехоламины).

Характеристика «идеального» инотропного средства

- увеличивает сократимость миокарда
- увеличивает ударный объем и сердечный выброс
- оптимизация периферического кровообращения
- уменьшение застоя в легких
- отсутствие аритмогенного эффекта
- отсутствие тахикардии и увеличения потребления кислорода
- прекращение или уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности
- предотвращение развития сердечной недостаточности
- увеличение продолжительности и улучшение качества жизни

Классификация катехоламинов



- Катехоламины прямого действия:

- Дофамин
- Добутамин,
- Адреналин
- Норадареналин

- Катехоламины непрямого действия:

- Мезатон
- Эфедрин

Допамин

- Является **естественным предшественником** в синтезе **норадреналина и адреналина** в нейронах симпатической нервной системы и в мозговом слое надпочечников, а с другой стороны - **нейромедиатором**, выделяющимся из окончаний некоторых нейронов головного мозга и симпатической нервной системы.
- Дофамин способен возбуждать α и β - адренорецепторы, а также дофаминовые рецепторы.
- Эффект возбуждения тех или иных адренорецепторов носит **дозозависимый** характер.

Допамин

- 1-2 мкг/кг х мин - стимуляция дофаминовых рецепторов – увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации, экскреции Na и воды.
- 2-8 мкг/кг х мин – стимуляция $\beta - 1$ адренорецепторов – увеличивается сократимость миокарда, ЧСС и СВ.
- 8-20 мкг/кг х мин – преобладает стимуляция $\alpha - 1$ адренорецепторов – рост ОПСС и снижение почечного кровотока.

Дофаминергические и диуретические препараты

В сравнительном исследовании равных доз допамина и добутамина после кардиохирургических вмешательств оба препарата одинаково влияли на СКФ, почечный кровоток, почечное сосудистое сопротивление и фракцию фильтрации, однако инфузия допамина в большей степени увеличивала темп диуреза, натрийуреза, FE_{Na} и экскреции калия, что указывает на мочегонный эффект, который не зависит от изменений почечного кровотока и СКФ.¹³⁸ Тем не менее, нет доказательств того, что «профилактическое» назначение малых доз допамина оказывает нефропротективное действие во время ИК у пациентов с ранее нормальной^{139,140} или нарушенной функцией почек.^{124,139}

- Millers Anesthesia, 2015

Гемодинамические эффекты допамина

Доза, мкг/кг /мин	СВ	Сокра тимос ть	ЧСС	АД	ОПСС	ПК
0,05-2, 0	↑↓	-	-	↑↓	↑↓	↑↑
2-5	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑
5-10	↑↓	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑	-

Отчасти отсутствие клинического эффекта может быть связано с переменной фармакокинетикой допамина. В исследовании на здоровых добровольцах McGregor и соавт. выявили тридцатикратную индивидуальную вариабельность уровня допамина в плазме.¹¹⁴ У некоторых исследуемых инфузия «малых доз» допамина сопровождалась повышением концентрации этого препарата в плазме до значений, характерных для высоких дозировок в α -адренергическом диапазоне. При использовании даже в низких дозах допамин может вызывать нежелательную тахикардию, а при его применении в послеоперационном периоде существенно увеличивается частота суправентрикулярных и желудочковых аритмий.¹¹⁵

Miners⁷ Anesthesia, 2015

Фармакокинетика допамина

- 25% захватывается нейросекреторными везикулами, где происходит гидроксילирование и образование норадреналина
- метаболизм в печени, почках, крови, выведение с мочой
- период полувыведения из плазмы - около 2 минут, из организма - около 9 минут

Показания к введению допамина

- Шок различного генеза
- Острая сердечная недостаточность
- Начальная стадия ОПН (если темп мочеотделения составляет более 0,3 мл/час)

Допамин при острой сердечной недостаточности

- **Вводится со скоростью от 3 до 8 мкг/кг х МИН:**
 - увеличивает УО и МОС,
 - очень мало изменяет при этом ЧСС,
 - снижает венозный возврат крови к сердцу, т.е. преднагрузку,
 - уменьшает постнагрузку, т.к. уменьшается ОПСС
- **Потребность миокарда в кислороде возрастает в большей степени, чем возможность увеличения его доставки**

Критерии эффективности и безопасности

- **Инфузия дофамина должна производиться под постоянным контролем за основными параметрами гемодинамики – кардиомониторинг!!**
- **Дофамин нельзя назначать совсем или необходимо резко снижать дозы (в 10 раз), если больной получает лекарственные средства - ингибиторы моноаминоксидазы - ниаламид (нуредаль).**
- **Коррекция доз дофамина требуется и при сочетании его с трициклическими антидепрессантами.**
- **Нельзя смешивать растворы дофамина со щелочными растворами.**

Нежелательные эффекты

Связаны со стимуляцией $\alpha - 1$ -
адренорецепторов:

- тошнота, рвота
- аритмии
- тахикардия
- стенокардитическая и головная боль
- повышение АД

Стандартные формы разведения

- Форма выпуска препарата: ампулы по 5 мл 0,5% и 4% р-ра
- 200 мг допамина - 5 мл 4% р-ра или 40 мл 0,5 % - (8 ампул по 5 мл) на 400 мл любого изотонического раствора (5 % р-ра глюкозы или 0,9 % хлорида натрия).
- В 1 мл такого раствора будет 500 мкг дофамина, в 1 капле - 25 мкг.

- 25 мг препарата на 125 мл изотонического раствора -1 мл такого раствора содержит 200 мкг дофамина, 1 капля - 10 мкг.

V инфузии мкг/кг x мин x МТ x 60

V инфузии = С р-ра мкг/мл
мл/час

Расчет скорости внутривенного

введения (Marino et al., 1998)

- Если объем растворителя = 250 мл
- И скорость инфузии = 15 кап/мин,
- То необходимая доза (в мкг/мин) = кол-во раст-го препарата (в мг).
- Если Вы хотите вводить препарат со скоростью X мкг/мин, то растворите X мг препарата в 250 мл растворителя.
- Скорость введения 15 кап в мин.
- NB! Дозирование идет в мкг/мин, а не в мкг/кг МТ в мин.

Добутамин

- Синтетический катехоламин
- Прямо и избирательно действует на β - 1 и β - 2 – адренорецепторы

Добутамин

- **увеличивает сократительную функцию миокарда в большей степени, чем ЧСС**
- **способен вызывать перераспределение сердечного выброса в пользу миокарда и скелетных мышц**
- **почечный кровоток не изменяет (в отличие от дофамина)**
- **в дозе до 10 мкг/кг в мин вызывает увеличение МОС, уменьшение ОПС и легочного сосудистого сопротивления и давление наполнения левого желудочка - вазодилататор с положительным инотропным действием**
- **оказывает менее выраженное аритмогенное действие, чем дофамин**

Фармакокинетика добутамина

- действие начинается через 2 минуты
- максимальный эффект через 10 минут
- время полувыведения – 2,5 минуты, элиминация через 10 минут

Показания

- **состояния, сопровождающиеся низким СВ острый инфаркт миокарда,**
- **шок различной этиологии,**
- **снижение сердечной сократимости, вызванное лекарственными препаратами (при передозировке β -блокаторов)**
- **острая сердечная недостаточность, обострение хронической**
- **необходимость применения препарата с меньшей вазопрессорной активностью, чем у норадреналина и допамина**
- **сниженная перфузия органов и тканей**
- **повышенное давление наполнения желудочков**
- **необходимость увеличения доставки кислорода к тканям**
- **угнетение кровообращения при агрессивных режимах ИВЛ.**

Добутамин

- Доказана высокая эффективность добутамина в интенсивной терапии септического шока, когда его комбинируют с норадреналином.
- Действие его проявляется в улучшении насосной функции сердца и транспорта кислорода.

Нежелательные эффекты

- Добутамин может менять свои свойства инотропного вазодилататора на вазоконстрикторные, в случае его применения на фоне действия β - адреноблокаторов.
- Артериальная гипертензия
- Тахикардия
- Аритмии

Критерии эффективности и безопасности

- Стандарты разведения: 250 мг добутамина на 400 мл изотонического раствора.
- В 1 мл 625 мкг добутамина, в 1 капле 30 мкг
- Вводится в/в капельно со скоростью от 2,5 до 10 мкг/кг в мин.
- Дозу более 40 мкг/кг используют крайне редко.
- Раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов.

Адреналин (эпинефрин)

- является катехоламином прямого действия
- секретируется в мозговом веществе надпочечников и адренергических окончаний
- одно из самых сильных среди известных ныне сосудосуживающих средств

Адреналин (эпинефрин)

- 1894 г. - G. Oliver и E. Schafer и вскоре независимо от них Czybulzki и Symonovich впервые описали физиологические эффекты вытяжки мозгового слоя надпочечников
- 1897г. – J.J. Abel и von Furth независимо друг от друга выделили из нее действующее начало, назвав свои препараты соответственно “epineprin” и “suprarenin”. Из-за недостаточной очистки эффективность обоих была очень низкой.
- 1901 г. - в США японский химик Jokichi Takamine получил кристаллическое вещество и запатентовал коммерческий препарат под названием “Adrenalin”

Адреналин (эпинефрин)

- Нобелевский лауреат Henry H. Dale в своих работах отстаивал использование термина adrenaline в физиологии вначале в Британии, где не был зарегистрирован Adrenalin, а затем повсеместно.
- Следуя современным нормам, следует называть эпинефрином лекарственный препарат, а адреналином – физиологически активное вещество (как эндо- так и экзогенного происхождения), взаимодействующее с адренорецепторами и вызывающее адренономиметический эффект.
- 1904г. – F. Stolz впервые искусственно синтезировал эпинефрин.
- 1905г. – ампулированный эпинефрин стал доступен в лечебной практике.

Адреналин (эпинефрин)

- Действие адреналина определяется его влиянием на **α и β** адренорецепторы и в **основном аналогично эффектам возбуждения симпатических нервов**

Адреналин (эпинефрин)

- увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, УО, АД, ОПСС
- увеличивает потребность миокарда в кислороде
- стимулирует метаболизм, увеличивает потребление кислорода тканями и накопление лактата
- суживает сосуды органов брюшной полости, кожи, слизистых, расширяет сосуды сердца и головного мозга
- препятствует высвобождению биологически активных веществ – медиаторов аллергических реакций
- усиливает липолиз и гликогенолиз
- расслабляет гладкие мышцы бронхов
- понижает тонус и моторику желудочно-кишечного тракта

Адреналин

- Резко повышает порог возбудимости миокарда и способен провоцировать аритмию вплоть до желудочковой фибрилляции.
- Переводит мелковолновую фибрилляцию в крупноволновую.

Фармакокинетика адреналина

- Подвергается биотрансформации во всех тканях организма путем метилирования и дезаминирования с помощью ферментов катехол-ортометилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО)
- Период полувыведения - несколько минут
- Неактивные метаболиты выводятся почками
- Инактивируется в стенке желудка и кишечника, поэтому используют только парентеральные пути введения

Гемодинамические эффекты адреналина

Доза, мкг/кг /мин	СВ	Сокра тимос ть	ЧСС	АД	ОПСС	ПК
0,01-0, 05	↑ ↑	↑ ↑	↑	↑	↑	↑
0,05-0, 1	↑	↑ ↑	↑ ↑	↑	↑ ↑	↓
>0,1	↑↓	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑	↑ ↑	↓

А.А. Бунятян, Н.А. Трекова, 2005.

Скорость введения эпинефрина и его преобладающие эффекты

- **β 2- эффекты соответствуют скорости 1-2 мкг в мин (в пересчете на МТ 70 кг \sim 0,01-0,03 мкг/кг в мин)**
- **β 1- эффекты доминируют при скорости 4 мкг в мин (\sim 0,06 мкг/кг в мин)**
- **Стимуляция α -адренорецепторов при скорости 10-20 мкг в мин (0,1-0,3 мкг/кг в мин)**

Stoelting R.K., Hiller S.C. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. – 4-th Ed. – Philadelphia, 2006.

Адреналин в дозе более 0,1 мкг/кг в мин

- Усиление работы сердца происходит за счет максимальной мобилизации резервных возможностей миокарда, что приводит после кратковременного эффекта к его истощению и развитию вторичной сердечной слабости.

Адреналин, эффекты

- Расслабление мускулатуры бронхов и кишечника
- Усиление тканевого обмена
- Улучшение функциональной способности скелетной мускулатуры
- Повышение содержания сахара в крови
- Расширение зрачков.

Адреналин, показания

- СЛР
- Анафилактический шок
- Острая сердечная недостаточность – синдром «малого выброса» на фоне низкого ОПСС. Препарат выбора в лечении выраженной СН левого желудочка (возможна комбинация с нитроглицерином).

Стандартные формы разведения

- Раствор с адреналином для коррекции артериальной гипотонии готовится путем добавления 1 мл адреналина к 200 мл физиологического раствора, таким образом концентрация препарата составляет 5 мкг/мл.
- Для коррекции артериальной гипотонии следует вводить приготовленный раствор 1-2 мл внутривенно болюсно

Адреналин, взаимодействие с другими препаратами

- Предшествующая α_1 – блокада парадоксальное явление - адреналиновая реверсия – ответ в виде тахикардии и гипотензии (тк демаскируются β_2 сосудорасширяющие эффекты)
- на фоне приема неселективных β блокаторов - не встречающиеся сопротивления α ответы.
Кардиоселективная β_1 блокада такого

Адреналин, противопоказания

- Выраженный атеросклероз, гипертоническая болезнь, диабет, тиреотоксикоз, беременность (исключения – СЛР, анафилаксия).
- Наркоз фторотаном.

Норадреналин (норэпинефрин)

- Прямой катехоламин
- Синтезируется в постганглионарных адренергических волокнах и высвобождается окончаниями этих волокон.
- Является естественным химическим медиатором α и β - рецепторов.
- Норадреналин действует преимущественно на α и β_1 адренорецепторы, почти не затрагивая β_2 адренорецепторы,
- Оказывает сосудосуживающее и выраженное положительное инотропное действие, увеличивает МОС и АД

Норадреналин (норэпинефрин)

- Инотропный эффект норадреналина гораздо менее выражен по сравнению с добутамином, допамином или адреналином.
- Скорость инфузии 0,1 – 5 мкг/кг в мин

Норадреналин -

фармакокинетика

- Из всех вазопрессоров действует наиболее быстро - эффект через 30 с
- Продолжительность действия после болюсного введения 2 мин
- От 4 до 16% выводится почками в неизмененном виде
- Инактивируется в крови, печени и других тканях с помощью MAO и КОМТ
- Не вводить подкожно или внутримышечно –возможен некроз

Норадреналин, показания

- Гипотония на фоне низкого ОПСС и нормального или повышенного сердечного выброса – септический шок
- Дисфункция миокарда, рефрактерная к инотропной и объемной терапии, для поддержания необходимого перфузионного давления (А.А. Бунятян, Н.А. Трекова, 2005)
- Можно комбинировать с ингибиторами фосфодиэстераз для коррекции дисфункции миокарда, обусловленной недостаточностью ПЖ.

Норадреналин, показания

- Комбинация норадреналина с добутамином позволяет уменьшить избыточное β_1 стимулирующее действие и снизить потребность миокарда в кислороде
- Норадреналин в умеренных дозах, повышающих САД до 65 мм рт ст, по сравнению с допамином, добутамином и адреналином приводит к более благоприятному гемодинамическому эффекту и возможному снижению летальности у пациентов с СШ

Норадреналин, показания

- Для обеспечения вазопрессорного эффекта у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью норадреналин и мезатон могут быть взаимозаменяемы.
- Однако норадреналин обладает несомненным преимуществом – приводит к статистически значимому возрастанию СИ, напряжению O₂ и сатурации смешанной венозной крови.
- В целом приводит к увеличению производительности сердца, скорости мочеотделения и кислородтранспортной функции крови

Клинические показания к введению вазопрессоров:

- При снижении ОПСС на фоне эндотоксемии, передозировки вазодилататоров, спинальной, эпидуральной анестезии
- При использовании ингибиторов фосфодиэстераз для поддержания необходимого перфузионного давления
- При лечении недостаточности ПЖ на фоне артериальной гипотензии
- При анафилактическом шоке
- При экстренной коррекции гемодинамики на фоне гиповолемии
- У пациентов с дисфункцией миокарда, которая рефрактерна к инотропной и объемной терапии, для поддержания необходимого перфузионного давления

Клинические ситуации, в которых применение вазопрессоров опасно

- Недостаточность ЛЖ на фоне высокого системного сопротивления
- Недостаточность ПЖ на фоне повышенного легочного сопротивления
- Гипоперфузия почек

Норадреналин, противопоказания

- Полная атриовентрикулярная блокада
- Фторотановый наркоз
- Осторожно использовать у больных с легочной гипертензией - может увеличивать сопротивление сосудов МКК и этим усугубить дисфункцию правого желудочка.

Норадреналин (Агетан, Франция ЭКОФАРМПЛЮС (Россия))

- Рег. Номер: ЛСР – 002181-08 от 28.03.08
- Форма выпуска: раствор норадреналина гидротартрата ампулы 4 мл 0,2% раствора (8 мг), либо 8 мл 0,2% раствора (16 мг)
- Не содержит сульфитов – лучший профиль безопасности, снижение вероятности побочных эффектов, возможно применение у пациентов с гиперчувствительностью на сульфиты.
- Повышение точности дозирования норадреналина в конечном продукте до 5% вместо 10% в предшествующей версии с сульфитами
- Не требует особых условий хранения

Стандарты разведения

- Добавьте 2 мг норадреналина в 0,9% - 250 мл с физиологическим раствором, чтобы получилась концентрация норадреналина в 8 мкг/мл (если объем физиологического раствора 0,9% - 200 мл, то концентрация норадреналина будет составлять 8 мкг/мл).
- В 50-мл шприц наберите 25 мл приготовленного раствора норадреналина. Прикрепите удлинительную линию к шприцу и установите его на перфузоре.
- Скорость при внутривенном микроструйном введении шприцевым насосом должна составлять 19-38 мл/час.
- Оптимальный болюс норадреналина для лечения эпизода артериальной гипотонии составляет 4 - 8 мкг.
- При использовании болюсного введения для коррекции выраженной артериальной гипотонии необходимо ввести 0,5 – 1 мл готового раствора внутривенно болюсно

Мезатон (фенилэфрин)

- Синтетический препарат
- Как и норадреналин является стимулятором периферических α - адренорецепторов, мягко стимулирует β_1 - адренорецепторы
- Эффект может зависеть от освобождения норадреналина из пресинаптических окончаний

Мезатон, эффекты

- Повышение АД – на более длительное время, чем после болюсного введения норадреналина: до 20 мин после в/в и 50 мин после п/к.
- На фоне подъема АД – брадикардия, рост ОПСС (сужение большинства сосудов, в том числе вен). Тахикардию не вызывает, т.к. в большей степени превалирует эффект от активации барорецепторов при повышении АД, что приводит к брадикардии.
- Снижается кровоток в коже, подкожной клетчатке, кровоток в органах

Мезатон, дозы

- Форма выпуска 1% р-р – 1 мл
- Болюсная доза 0,5 -1 мл 1% р-ра
- Инфузия 0,1 – 0,5 мкг/кг в мин
- Показания и противопоказания – как у норадреналина

Стандартные формы разведения

- Добавьте 10 мг фенилэфрина в 0,9% - 250 мл с физиологическим раствором, чтобы получилась концентрация фенилэфрина в 40 мкг/мл (если объем физиологического раствора 0,9% - 200 мл, то концентрация фенилэфрина будет составлять 50 мкг/мл). В 50-мл шприц наберите 25 мл приготовленного раствора фенилэфрина. Прикрепите удлинительную линию к шприцу и установите его на перфузоре.
- Скорость при внутривенном микроструйном введении шприцевым насосом должна составлять 38-75 мл/час, с изменением в зависимости от показателей САД.
- Оптимальный болюс фенилэфрина для лечения эпизода артериальной гипотонии составляет 50 - 100 мкг.
- При использовании болюсного введения для коррекции выраженной артериальной гипотонии необходимо ввести 1,2 – 2,5 мл готового раствора внутривенно болюсно.

Эфедрин

- Является непрямым адреномиметиком
- Способствует выходу норадреналина из пресинаптических окончаний, тормозит его обратный захват. Повышает чувствительность всех видов адренорецепторов к адреналину и норадреналину.
- Эффекты аналогичны адреналину

Эфедрин, эффекты

- Из всех препаратов обладает наименьшим (хотя и мощным) действием на α_1 – адренорецепторы.
- Стимулирует также β_1 и β_2 адренорецепторы, вызывая увеличение ЧСС и сократимости миокарда, расширение бронхов.

Эфедрин, фармакокинетика

- Эффект отмечается через 1 мин
- Продолжительность действия после болюсного введения от 5 до 10 мин
- Не инактивируется под действием MAO и КОМТ
- Можно использовать в/в, в/м, п/к, внутрь, ингаляционно
- Возможно развитие тахифилаксии после повторных болюсных введений (истощение пресинаптических окончаний)

Эфедрин, фармакокинетика

- Элиминируется путем деметилирования, превращаясь в неактивный норэпинефрин
- Выводится почками

Гутрон (мидодрина гидрохлорид)

- Синтетический адреномиметик
- Стимулирует преимущественно α адренорецепторы
- Оказывает сосудосуживающее и прессорное действие
- Не влияет на ЧСС, сократимость миокарда, тонус гладкой мускулатуры бронхов

Гутрон, фармакокинетика

- После в/в введения действие развивается медленно, но сохраняется в течении продолжительного времени
- Период полувыведения из плазмы 3-4 ч
- Выводится с мочой в течении 24 ч, 40% в виде активного метаболита, 5% в неизменном виде и 55% в виде неактивного метаболита

Гутрон

- Форма выпуска – раствор для инъекций 2 мл (2,5 мг мидодрина гидрохлорида), капли для приема внутрь (10 мг в 1 мл), таблетки (2,5 мг)
- В/в в разведенном виде или в инфузии, в/м 5 мг 2 раза в сутки
- Максимальная суточная доза 30 мг

Гутрон, показания

- Ортостатическая гипотония
- Артериальная гипотония, вызванная приемом психотропных препаратов
- Симптоматическая артериальная гипотония в период реконвалесценции после операций и родов
- Гипотонические реакции при изменениях погоды
- Самопроизвольное мочеиспускание при нарушении функции сфинктера мочевого пузыря

Гутрон, противопоказания

- Артериальная гипертония
- Феохромоцитома
- Облитерирующие или спастические заболевания сосудов
- Закрытоугольная глаукома
- Аденома предстательной железы
- Механическая обструкция мочевыводящих путей
- Тиреотоксикоз
- Тяжелая почечная недостаточность

Допексамин

- Новый инотропный препарат, синтетический катехоламин.
- По структуре схож с допамином и добутамином
- По своим фармакологическим свойствам – комбинация эффектов допамина и добутамина

Допексамин, эффекты

- Воздействует на допаминергические рецепторы и β -адренорецепторы (на $\beta 2$ больше, чем на $\beta 1$).
- Увеличивает кишечный кровоток, кровоток в органах спланхнического региона.
- Увеличивает ЧСС и СВ
- Уменьшает ОПСС и СЛС
- Увеличивает диурез

Допексамин, эффекты

- Инотропные свойства выражены слабее, чем у допамина и добутамина
- По диуретическому эффекту превосходит допамин.
- Допексамин можно применять для уменьшения эндотоксемии – снижает маркеры ССВО (Il6, С-реактивный белок)

Допексамин

- Дозировка – от 1 до 4 мкг/кг/ мин

Эксандин (Ibopamine – Zambon Group)

- Зарегистрированный в России аналог допексамина.
- Стимулятор допаминергических и β -адренорецепторов.
- Таблетки по 50 и 100 мг. Разовая доза 50-200 мг 2-3 раза в сутки
- Показан при ХСН

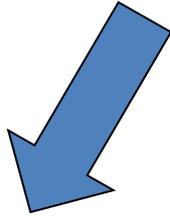
Выбор оптимального адреномиметического препарата (по D.C. Sprigings, J.B. Chambers, 2001)

Клиническая ситуация	Оптимальное средство
Кардиогенный шок	Добутамин – при САД > 90 мм рт ст Допамин при САД =80-90 мм рт ст Норэпинефрин – при САД < 80 мм рт ст
Септический шок	Норэпинефрин, при сниженном СВ – одновременно с добутамином
Анафилактический шок	Эпинефрин
Тампонада сердца	Норэпинефрин (во время подготовки к пункции перикарда)

Ингибиторы фосфодиэстераз

- Эффект реализуется через ингибирование специфических фосфодиэстеразных энзимов миокарда, превращающих цАМФ в неактивный метаболит.
- В результате синтез и накопление цАМФ сопровождается повышенным поступлением кальция в клетку и возрастанием сократительной способности миокарда, а также системной вазодилатацией.
- Инотропные вазодилататоры

Ингибиторы фосфодиэстераз



Производные бипиридина:

- Амринон
- Милринон



Производные имидазола

- Эноксимон

Ингибиторы фосфодиэстераз, эффекты

- Увеличение СВ
- Уменьшение ДЗЛК, ОПСС и СЛС – за счет вазодилатации сосудов малого и большого круга кровообращения
- Несколько снижают АД
- Не вызывают тахикардии
- Не повышают потребность миокарда в кислороде

Ингибиторы фосфодиэстераз

- Преимущество – можно использовать совместно с β -блокаторами (т.к. инотропные свойства этих препаратов реализуются не через адренергические структуры)
- Совместное назначение с адреностимуляторами повышает положительное инотропное действие

Коротроп (Milrinon, Sanofi)

- Форма выпуска – ампулы 1 мл (1 гр)
- Фармакокинетика
- Связывание с белками 70%
- Объем распределения 0,38-0,45 л/кг
- Средний период полувыведения 2,3 – 2,6 ч
- Выделяется с мочой в неизмененном виде (83%) и в виде глюкуронидного метаболита (12%).

Коротроп, дозирование

- Ударная доза 50 мкг/кг в течение 10 мин
- Поддерживающая доза 0,375-0,75 мкг/кг/мин
- Максимальная суточная доза 1,13 мг/кг

- Коротроп противопоказан пациентам с тяжелыми пороками клапана аорты или легочной артерии, с гипертрофическим субаортальным стенозом
- С осторожностью в остром периоде ИМ
- Коррекция дозы при почечной недостаточности
- Осторожно – после терапии диуретиками

Левосимендан

- Первый представитель нового класса препаратов - сенситизаторов кальция.
- Обладает двойным механизмом действия - инотропным и сосудорасширяющим.

Левосимендан

- **Гемодинамический эффект левосимендана принципиально отличается от такового у широко используемых инотропных агентов.**
- **Он увеличивает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию.**
- **При этом концентрация внутриклеточного кальция и цАМФ не изменяется.**
- **Левосимендан открывает калиевые каналы в гладкой мускулатуре, в результате чего расширяются вены и артерии, в т.ч. коронарные.**

Левосимендан

- **Препарат имеет активный метаболит со сходным механизмом действия и периодом полувыведения ~ 80 часов, что обуславливает сохранение гемодинамического эффекта в течение нескольких дней после прекращения в/в инфузии.**
- **Основные сведения о клинической эффективности левосимендана получены в исследованиях с инфузией препарата в течение 6-24 часов.**

Левосимендан

- Показан при ОСН с низким СВ у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (низкой ФВ) при отсутствии тяжелой артериальной гипотонии (САД <85 мм рт.ст.).
- Препарат обычно вводят в/в в нагрузочной дозе 12-24 мкг/кг в течение 10 минут с последующей длительной инфузией со скоростью 0,05-0,1 мкг/кг мин
- При необходимости скорость инфузии может быть увеличена до 0,2 мкг/кг мин

Левосимендан

- Инфузия левосимендана дозозависимо
 - Увеличивает СВ, УО,
 - Уменьшает ДЗЛА,
 - Уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление,
 - умеренно повышает ЧСС
 - снижает АД
- Уменьшает симптомы декомпенсации ХСН.
- До начала введения препарата необходимо обеспечить достаточное наполнение желудочков сердца - устранить гиповолемию.

Левосимендан

- На фоне лечения левосименданом в рекомендуемых дозах не выявлено увеличения частоты серьезных аритмий, ишемии миокарда и заметного увеличения потребности миокарда в кислороде.
- В отличие от допамина и добутамина гемодинамический эффект левосимендана не ослабевает при одновременном применении БАБ.

Литература по теме:

- Белоусов Ю.Б., Ерофеева С.Б. Левосимендан – новый препарат для лечения сердечной недостаточности, Фарматека, 2004, №2, с. 70-75.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва, ООО «Издательство новая волна», 2000, 530с.
- Метелица В.И. Справочни по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва, «Бином», 2002, 92 с.
- Михайлов И.Б. Клиническая фармакология, Спб, «Фолиант», 2002, 202 с.
- Рациональная фармакоанестезиология: Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. А.А. Бунятына – М Питтнера, 2006