

Волгоградский Государственный Медицинский Университет

Инотропная поддержка в педиатрии

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1

немного физиологии

2

клиническая фармакология

3

выбор препарата

4

как рассчитать скорость

Гемодинамическая поддержка

$$DO_2 = (SaO_2 \times Hb \times 1,34 + (0,03 \times PaO_2)) \times SV \times HR$$

DO_2 (oxygen delivery) – доставка кислорода

SaO_2 – сатурация артериальной крови

Hb – гемоглобин

SV (stroke volume) – ударный объем

HR (heart rate) – ЧСС

Составные ударного объема

1. преднагрузка – сила, растягивающая миокард перед его сокращением (длина мышечных волокон миокарда в конце диастолы)
2. постнагрузка - величина сопротивления, преодолеваемого миокардом во время систолы
3. контрактильность миокарда – способность миокарда сокращаться независимо от пред- и постнагрузки

Факторы, определяющие преднагрузку

- объем циркулирующей крови
- приток крови к сердцу
- сокращение предсердий
- общая продолжительность диастолы

Факторы, определяющие постнагрузку

- давление крови в аорте и легочной артерии
- напряжение сердечной мышцы
- величина системного и легочного сосудистого сопротивления
- объем циркулирующей крови
- ВЯЗКОСТЬ КРОВИ

Факторы, определяющие сократимость

- активность симпатической нервной системы
- частота сердечных сокращений
- масса функционирующего миокарда
- дилатация желудочков любого генеза
- лекарственные препараты

Артериальное давление

$$\text{АД} = \text{СВ} \times \text{ОПСС}$$

АД – артериальное давление

СВ – сердечный выброс

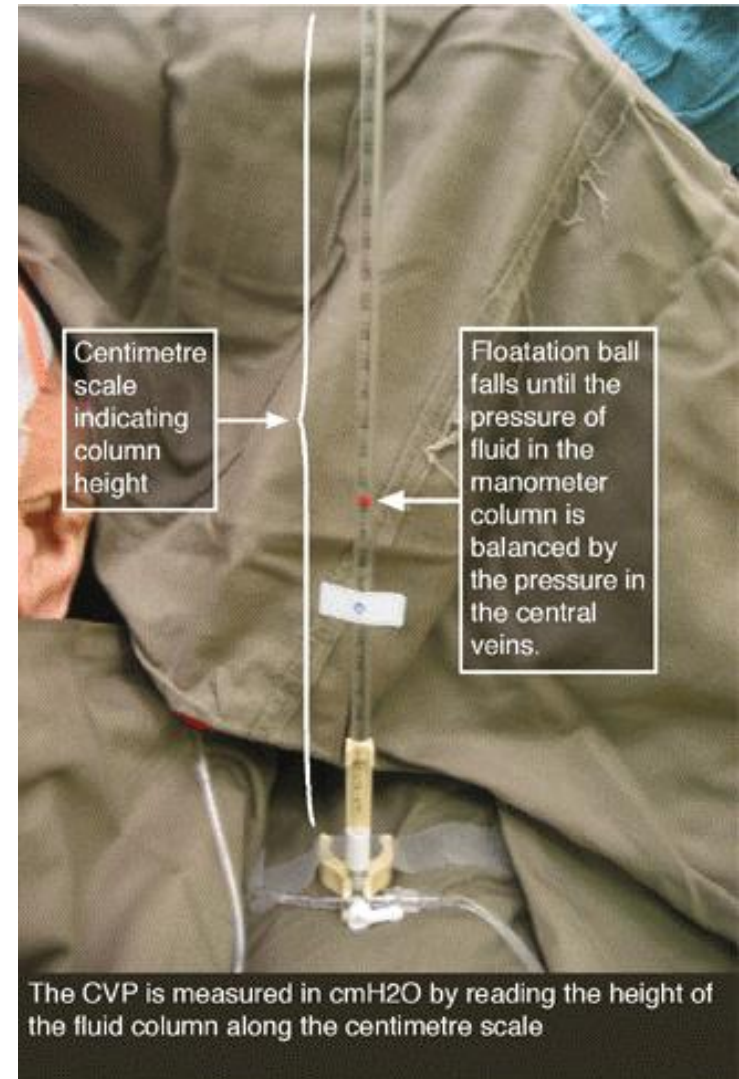
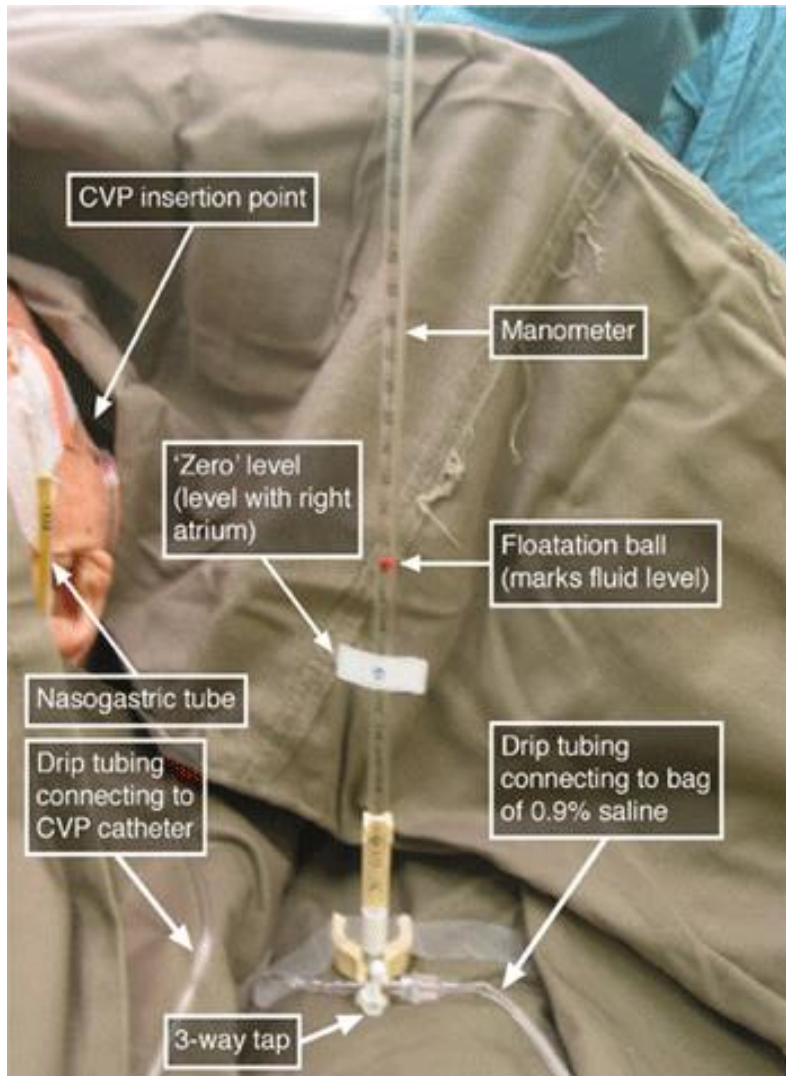
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

среднее артериальное давление – величина, которая была бы способна при отсутствии пульсовых колебаний давления крови дать такой же гемодинамический эффект, какой имеет место при естественном, колеблющемся движении крови, отражает перфузионное давление различных органов:

$$\text{АД}_{\text{ср}} = (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3 + \text{ДАД}$$

норма: 70 - 90 мм.рт.ст.

Как измерить ЦВД:



точка «zero» – IV межреберье по средней подмышечной линии справа

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1

немного физиологии

2

клиническая фармакология

Задачи гемодинамической поддержки

1. увеличение сердечного выброса
- ↓
2. улучшение тканевой перфузии
- ↓
3. улучшение доставки кислорода тканям

Гемодинамическая поддержка

- ✓ инфузионная терапия
- ✓ инотропная поддержка
- ✓ вазопрессоры

Группы препаратов

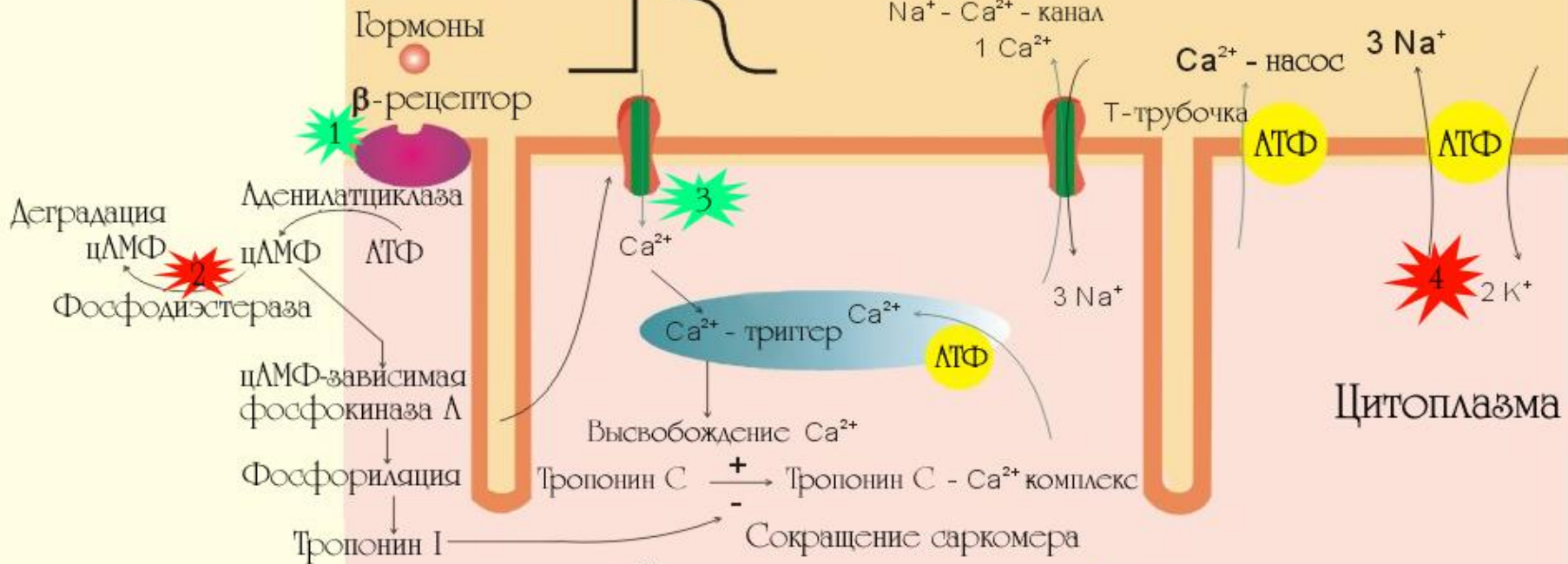
Инотропы - препараты, увеличивающие сократительную способность миокарда и ударный объем.



Вазопрессоры - препараты, увеличивающие ОПСС и АД.

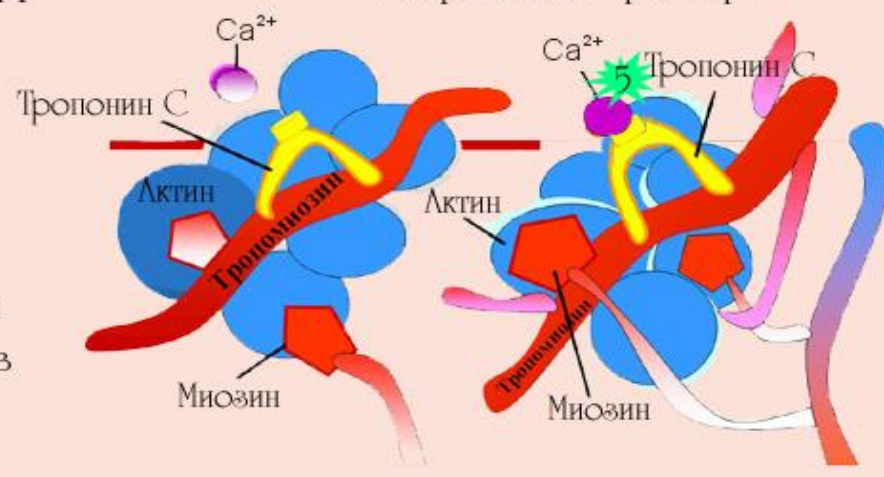
Внеклеточная жидкость [Ca²⁺]: 1-2 ммоль

Внеклеточная жидкость

Спонтанный потенциал действия



-  - активация
-  - блокирование
- 1 - β - агонисты и глюкагон
- 2 - ингибиторы фосфодиэстеразы
- 3 - активаторы кальциевых каналов
- 4 - сердечные гликозиды
- 5 - сенситизаторы кальция



[Ca²⁺] в цитоплазме: 10⁻⁷ моль

1. Адренергические препараты

эпинефрин
норэпинефрин
фенилэфрин
допамин
добутамин

2. Сенситизаторы кальция

левосимендан

3. Ингибиторы фосфодиэстеразы

амринон
милринон
эноксимон
пироксимон

Базовые аспекты вазоинотропной поддержки

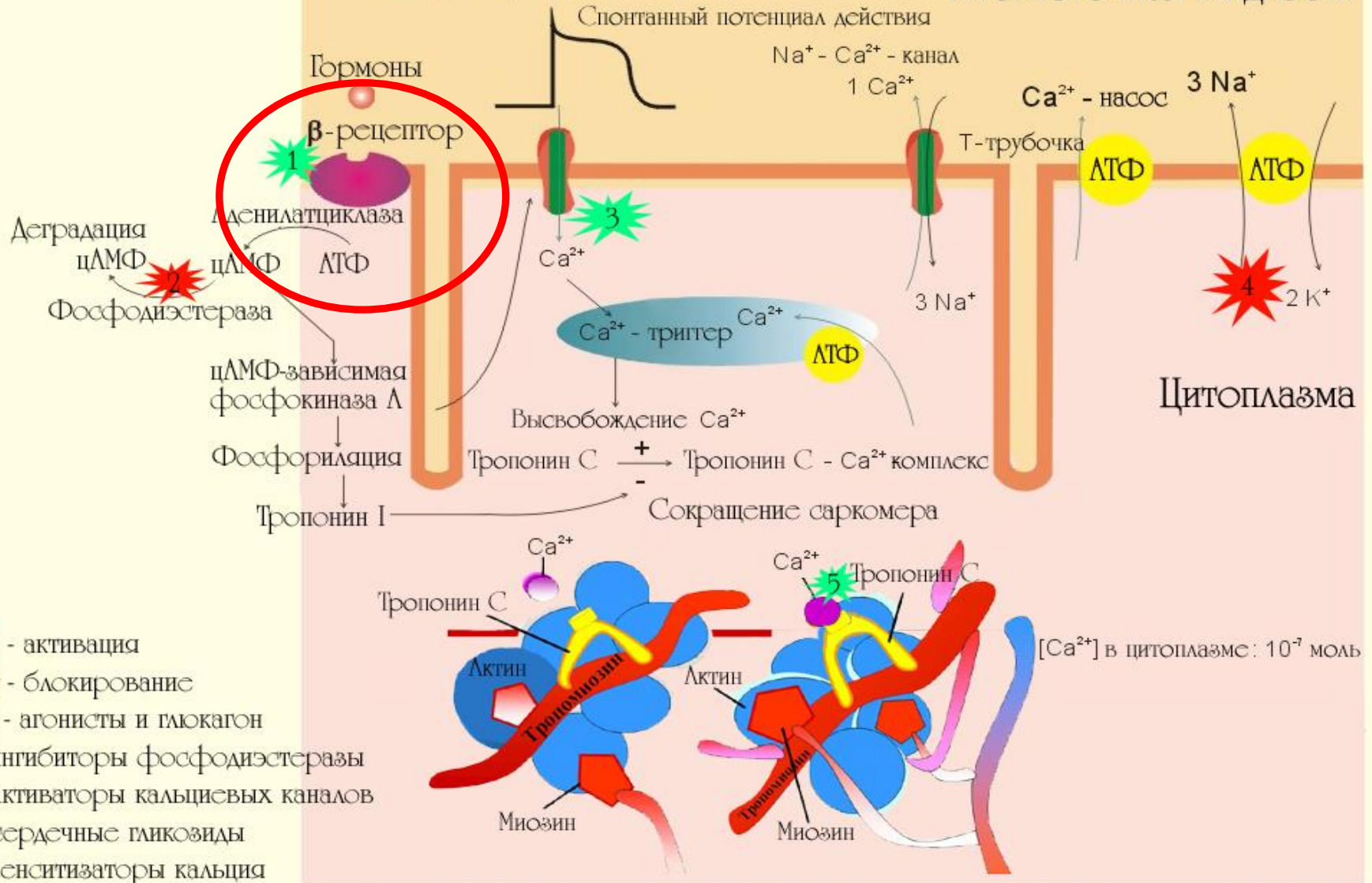
1. **Инотропы увеличивают сердечный выброс, повышение АД при этом вторично.**
2. **Вазопрессоры первично увеличивают АД.**
3. **Введению инотропов и вазопрессоров должна предшествовать коррекция волемического статуса пациента.**
4. **Тяжелые метаболические нарушения должны быть своевременно диагностированы и купированы.**
5. **Введение катехоламинов вызывает гипергликемию и гипокалиемию, лечение этими препаратами требует тщательного мониторинга гликемии и калиемии.**
6. **Препараты имеют короткий период полувыведения, - оптимальный способ их введения - продленная инфузия.**
7. **Центральный венозный доступ обязателен при проведении вазоинотропной поддержки.**
8. **Введение адренергических инотропных препаратов более 72 часов может приводить к снижению активности β -адренорецепторов, что может потребовать увеличения скорости инфузии.**
9. **Все катехоламины инактивируются в щелочных растворах.**

Адренергические препараты

- ✓ эпинефрин
- ✓ норэпинефрин
- ✓ фенилэфрин
- ✓ допамин
- ✓ добутамин

Внеклеточная
жидкость $[Ca^{2+}]$: 1-2 ммоль

Внеклеточная жидкость



Адренорецепторы и эффекты их стимуляции

Рецептор	Локализация и эффект после стимуляции
α_1	Локализуются преимущественно в кровеносных сосудах. Вазоконстрикция
α_2	Локализуются в пресинаптических терминалях нервных окончаний. По механизму обратной связи стимуляция рецептора тормозит выброс норадреналина.
β_1	Миокард и гладкая мускулатура кишечника. Положительный хронотропный, инотропный и дромотропный эффекты.
β_2	Гладкая мускулатура бронхов, кровеносных сосудов, мочевого пузыря. Бронходилатация, вазодилатация.
D1	Локализованы преимущественно в сосудах почек и ЖКТ. Стимуляция рецепторов приводит к вазодилатации.
D2	Локализованы в пресинаптической мембране нервных окончаний. Стимуляция рецепторов приводит к вазодилатации.

Эпинефрин (адреналин)



раствор 0,1% - 1 мл (1 мг)

Эпинефрин (адреналин)

АКТИВАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СРЕДНЕЙ ДОЗИРОВКЕ		
	ИНОТРОПНАЯ	ХРОНОТРОПНАЯ	СОСУДО- СУЖИВАЮЩАЯ
α_1 β_1 β_2	+++	+++	++

Дозозависимость адреналина

Доза (мкг/кг/мин)	Активация рецепторов	Гемодинамические эффекты
0,02 - 0,08	преимущественно β_1 и β_2	увеличение СВ умеренная вазодилатация
0,1 – 2,0	β_1 и α_1	увеличение СВ увеличение ОПСС
> 2,0	преимущественно α_1	увеличение ОПСС

Эпинефрин (адреналин)

- $T_{1/2}$ менее 1 минуты
- препарат имеет аритмогенный эффект
- увеличивает потребность миокарда в кислороде
- стимулирует липолиз и гликогенолиз, вызывает гипергликемию
- инфузия более 24 часов способствует гипокалиемии, вследствие депонирования калия в клетках
- средства для ингаляционной общей анестезии (энфлуран, галотан, изофлуран) создают риск развития сердечных аритмий

Норэпинефрин (норадреналин)



раствор 0,2% (2 мг/мл)

Норэпинефрин (норадреналин)

АКТИВАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СРЕДНЕЙ ДОЗИРОВКЕ		
	ИНОТРОПНАЯ	ХРОНОТРОПНАЯ	СОСУДОСУЖИВАЮЩАЯ
$\alpha_1 \beta_2$	+	+	++++

Норэпинефрин (норадреналин)

ОПСС	увеличивается
АД	увеличивается
СВ	изменяется компенсаторно, в зависимости от ОПСС
ЧСС	изменяется компенсаторно, тенденция к брадикардии

Норэпинефрин (норадреналин)

0,03 – 0,25 мкг/кг/мин

Норэпинефрин (норадреналин)

- $T_{1/2}$ менее 4 – 5 минут
- препарат имеет аритмогенный эффект
- вазоконстрикторный эффект перекрывает любое увеличение СВ
- средства для ингаляционной общей анестезии (энфлуран, галотан, изофлуран) создают риск развития сердечных аритмий

Фенилэфрин (мезатон)

АКТИВАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СРЕДНЕЙ ДОЗИРОВКЕ		
	ИНОТРОПНАЯ	ХРОНОТРОПНАЯ	СОСУДОСУЖИВАЮЩАЯ
α_1	НЕТ	НЕТ	+++

Фенилэфрин (мезатон)

0,05 – 0,5 мкг/кг/мин

Допамин (дофамин)



раствор 0,5% - 5 мл (25 мг)
раствор 1% - 5 мл (50 мг)
раствор 4% - 5 мл (200 мг)

Допамин (дофамин)

Доза (мкг/кг/мин)	Активация рецепторов	Эффект
1 – 3	D ₁ D ₂	увеличение почечного и мезентериального кровотока снижение выброса адреналина в синапс
3 – 10	$\beta_1 + \beta_2$	увеличение ЧСС, сократимости, СВ снижение ОПСС
более 10	$\alpha + \beta + D_1$	увеличение ОПСС

Добутамин



лиофилизат для приготовления раствора 250 мг

Добутамин

АКТИВАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СРЕДНЕЙ ДОЗИРОВКЕ		
	ИНОТРОПНАЯ	ХРОНОТРОПНАЯ	СОСУДОСУЖИВАЮЩАЯ
$\beta_1 \beta_2$	+++	+	-

Добутамин

- оказывает положительное инотропное действие
- умеренно увеличивает ЧСС
- увеличивает ударный и минутный объемы сердца
- снижает ОПСС и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения
- системное давление существенно не изменяется
- улучшает метаболизм ишемизированного миокарда и коронарный кровоток
- увеличение сердечного выброса может вызвать повышение перфузии почек и увеличение экскреции натрия и воды

Добутамин

2 – 20 мкг/кг/мин

Сенситизаторы кальция

Левосимендан

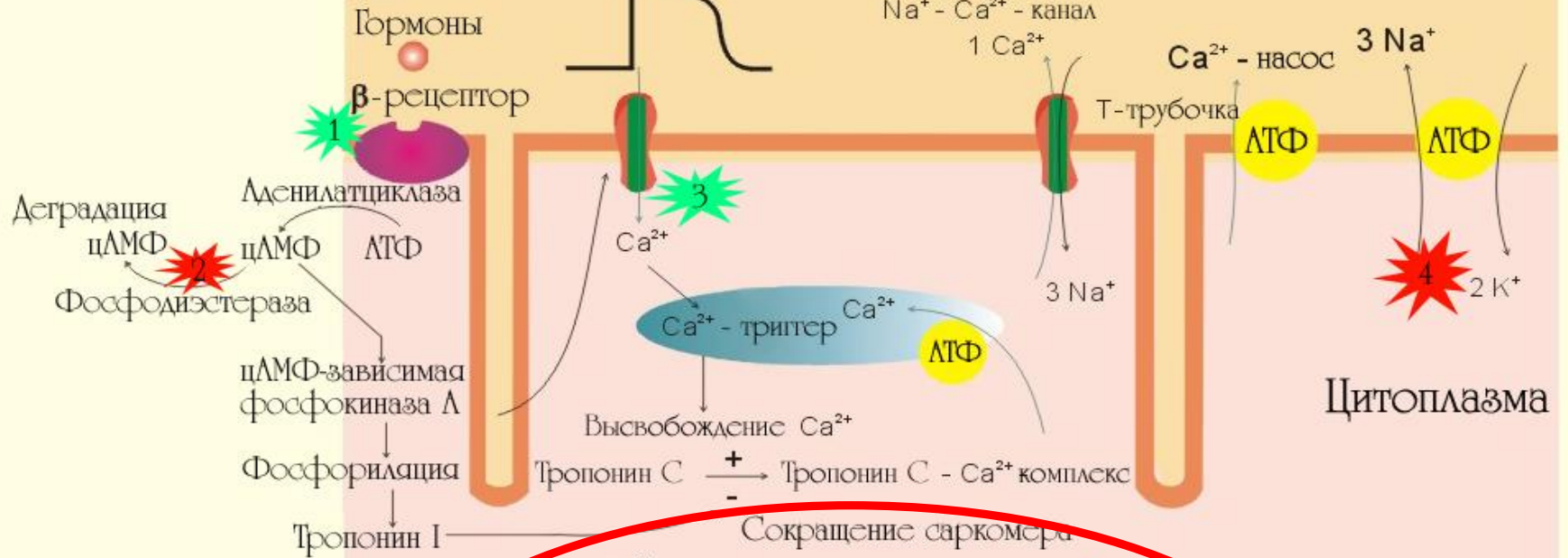


раствор 12,5 мг (2,5 мг/1 мл)

Внеклеточная жидкость [Ca²⁺]: 1-2 ммоль

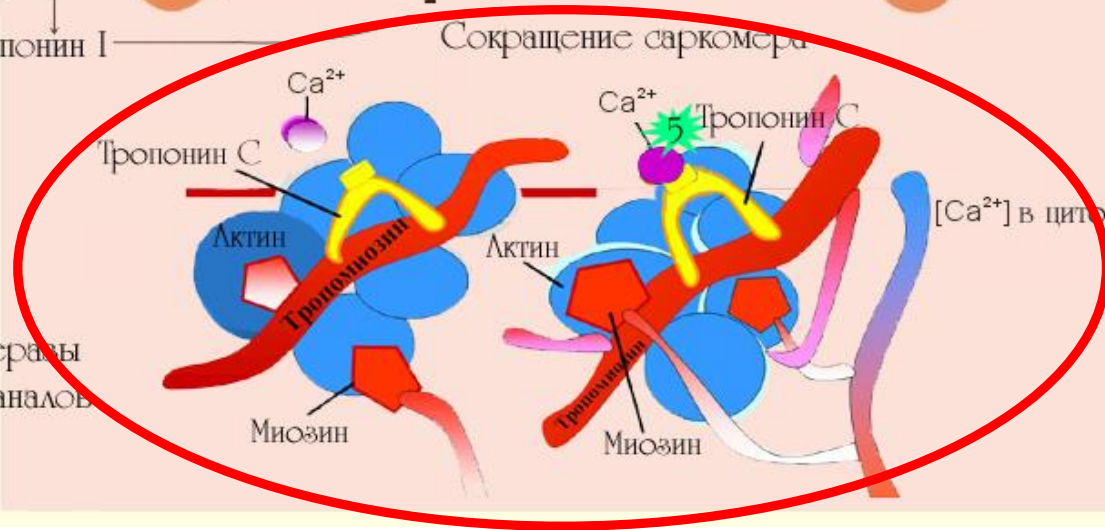
Внеклеточная жидкость

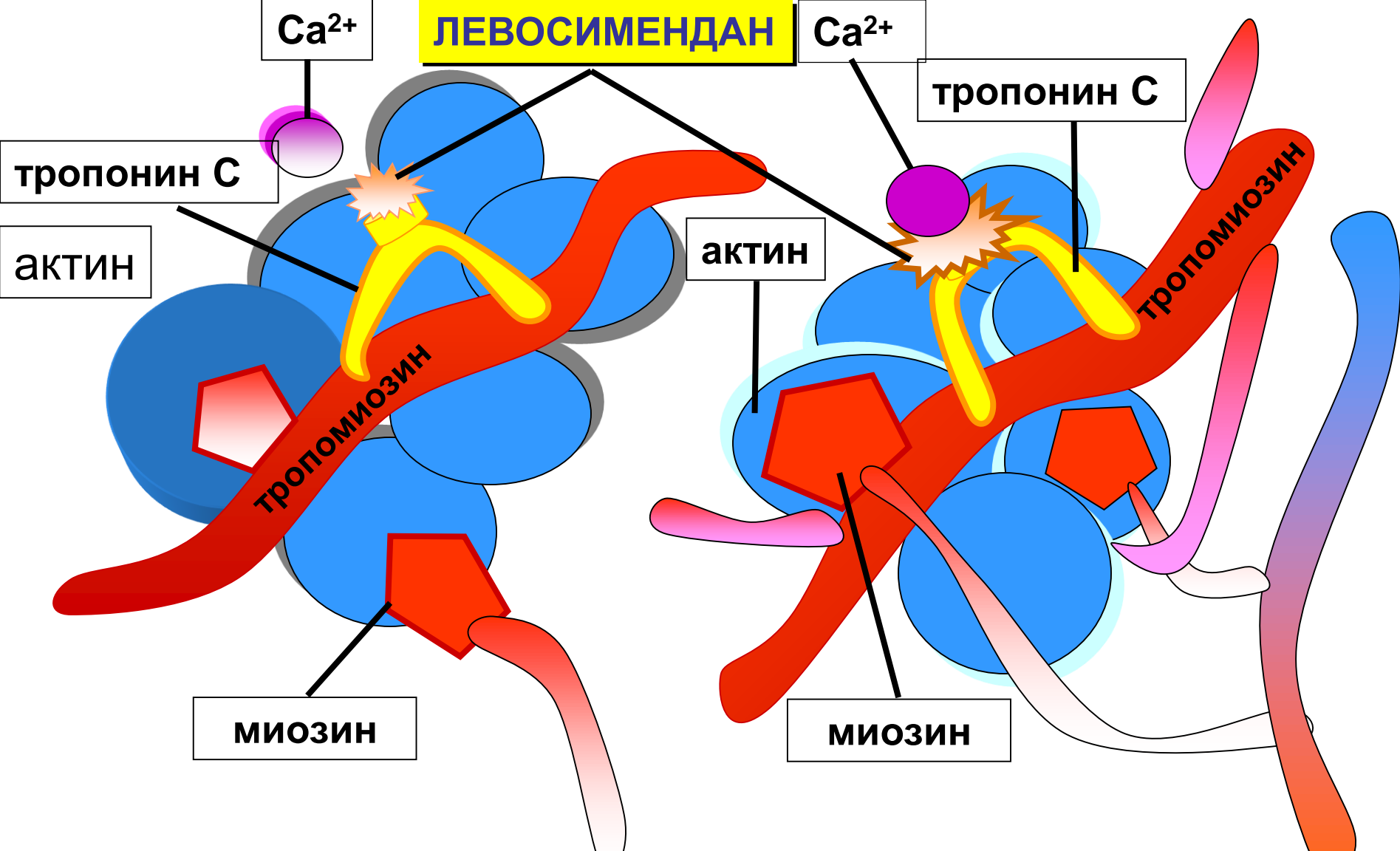
Спонтанный потенциал действия



- 1 - активация
- 2 - блокирование

- 1 - β - агонисты и глюкагон
- 2 - ингибиторы фосфодиэстеразы
- 3 - активаторы кальциевых каналов
- 4 - сердечные гликозиды
- 5 - сенситизаторы кальция

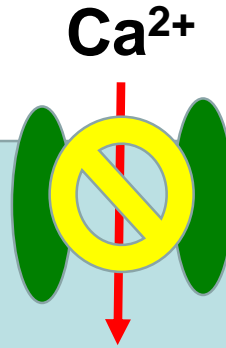




- увеличивает силу сокращения связываясь с тропонином С
- увеличивает чувствительность сократительных белков к кальцию

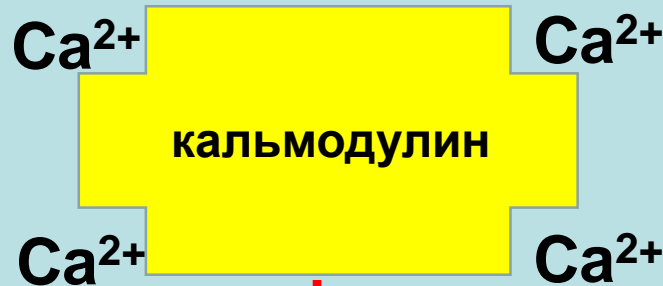
Влияние левосимендана на ангиомиоцит

реполяризация



активация-ЛС

Ca^{2+}

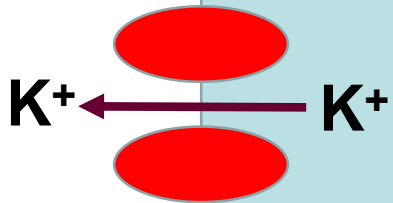


киназа легких цепей миозина

легкие цепи миозина

легкие цепи миозина-Р

+ 2 ATP
сокращение



Левосимендан

ЧСС	увеличивается
СВ	увеличивается
Давление в легочной артерии	снижается
ОПСС	снижается
Потребление кислорода миокардом	не изменяется

Левосимендан

Начальная доза – 6 – 12 мкг/кг
(при АДсист < 90 мм.рт.ст. болюс не вводится)

Поддерживающая доза 0,1 мкг/кг/мин - 0,2 мкг/кг/мин

Левосимендан

- $T_{1/2}$ более 1 часа
- более 95% введенной дозы выводится в течение 1 недели в виде неактивных метаболитов
- противопоказан при нескорригированной гипокалиемии
- инфузия препарата может вызвать снижение сывороточной концентрации калия, поэтому необходимо контролировать сывороточный уровень калия во время лечения
- обладает аритмогенным эффектом
- не разрешен к применению у лиц младше 18 лет
- опыта применения препарата у беременных нет

Ингибиторы фосфодиэстеразы

- ✓ амринон
- ✓ милринон
- ✓ ЭНОКСИМОН
- ✓ пироксимон

Ингибиторы фосфодиэстеразы

- селективные ингибиторы ФДЭ-III, приводят к накоплению цАМФ в кардиомиоцитах
- цАМФ увеличивает силу сокращений, ЧСС и продолжительность расслабления миокарда
- обладает инотропным, вазодилататорным эффектами

Амринон (амп. 100 мг)

- препарат первого поколения, использование в настоящее время ограничено
- длинный период полуэлиминации обеспечивает потенциально более продолжительный гипотензивный эффект после использования нагрузочной дозы
- применение сопровождается тромбоцитопенией
- дозировка: нагрузочная доза 0,75 мг/кг, далее инфузия не более 5 мкг/кг/мин

Милринон

ЧСС	может незначительно увеличиваться при использовании повышенных доз
СВ	увеличивается
АД	умеренная гипотензия
ОПСС и ЛСС	снижается
преднагрузка	снижается
потребление кислорода миокардом	без изменений

Милринон (амп. 20 мг)

нагрузочная доза 0,05 мг/кг, далее
инфузия не более 0,75 мкг/кг/мин



ПЛАН ЛЕКЦИИ

1

немного физиологии

2

клиническая фармакология

3

выбор препарата

Острая сердечная недостаточность

клинический синдром, который характеризуется быстрым появлением симптомов снижения сердечного выброса, недостаточной перфузией тканей, повышением давления в капиллярах легких и застоем в тканях

*Острая сердечная недостаточность
Рекомендации Европейского общества
кардиологов, 2014*

Варианты острой сердечной недостаточности

- ШОК
- правожелудочковая сердечная недостаточность
- кардиогенный отек легких
- острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
- гипертензивная
- острая сердечная недостаточность при остром коронарном синдроме

Шок (виды)

Дистрибутивный шок (увеличение емкости сосудистой системы)

- анафилактический шок
- септический шок
- неврогенный (спинальный) шок

Гиповолемический шок

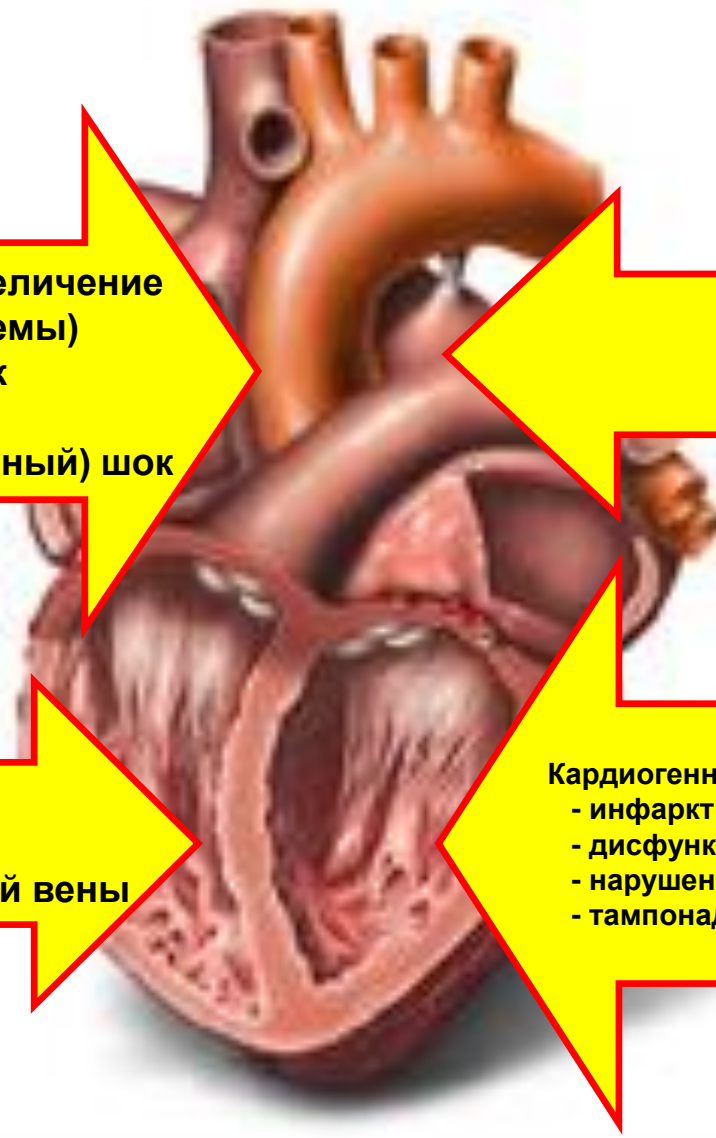
- кровотечение
- дегидратация

Обструктивный шок

- ТЭЛА
- синдром верхней полой вены

Кардиогенный шок

- инфаркт миокарда
- дисфункция протезов
- нарушения ритма и проводимости сердца
- тампонада перикарда



Гемодинамический профиль шоков

Дистрибутивный шок (увеличение емкости сосудистой системы)

\downarrow ДЗЛК/ \wedge СВ/ \downarrow ОПСС

Гиповолемический шок

\downarrow ДЗЛК/ \downarrow СВ/ \wedge ОПСС

Обструктивный шок

\wedge ДЗЛК/ \downarrow СВ/норма или \wedge ОПСС

Кардиогенный шок (ОСН)

\wedge ДЗЛК/ \downarrow СВ/ \wedge ОПСС



Гемодинамическая поддержка при сепсисе

В первые 6 часов необходимо добиться:

- целевое ЦВД на фоне ИТТ 8 см.вод.ст. у пациентов без ИВЛ; 12 см.вод.ст. у пациентов на ИВЛ
- целевое АДср более 65 мм.рт.ст.
- мочеотделение более 0,5 мл/кг/час
- Svc > 70% или Sp смешанной венозной крови > 65%

Инфузионная терапия

- инфузионно-трансфузионная терапия основана на кристаллоидах и коллоидах
- у пациентов с гиповолемией стартовая инфузия кристаллоидов 30 мл/кг в первые 3 часа, с последующим пересмотром дальнейшего объема инфузионной терапии

Вазоинотропная поддержка:

- инфузия – через центральный катетер
- вазопрессор первой линии у взрослых пациентов – норэпинефрин 0,03 – 0,25 мкг/кг/мин
- препарат второй линии - допамин 5 - 15 мкг/кг/мин
- препарат для вазоинотропной поддержки у детей с сепсисом – допамин 5 – 15 мкг/кг/мин
- инотропы первой линии у пациентов с сепсисом – добутамин 2 – 20 мкг/кг/мин
- необходимо избегать повышения сердечного выброса больше нормальных значений

Гемодинамическая поддержка при геморрагическом шоке

Приоритет – инфузионно-трансфузионная терапия

Вазоинотропная поддержка:

- только после восполнения ОЦК, остановки кровотечения на фоне сохраняющейся нестабильности гемодинамики!!!
- инфузия – через центральный катетер
- вазопрессоры первой линии допамин 5 - 15 мкг/кг/мин
- после восстановления гемодинамики, если необходима инотропная поддержка – добутамин 2 – 20 мкг/кг/мин или допамин до 10 мкг/кг/мин

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINES «HEMORRHAGIC SHOCK», 2009

Гемодинамическая поддержка при острой правожелудочковой недостаточности

1. Необходима осторожная инфузионная терапия под контролем ЦВД.
2. Целевое ЦВД не более 15 см.вод.ст.

Добутамин 2 – 20 мкг/кг/мин

или

Левосимендан

Начальная доза – 6 – 12 мкг/кг

Поддерживающая доза 0,1 мкг/кг/мин - 0,2 мкг/кг/мин

При гипотензии < 80 мм.рт.ст.:

Допамин 5 – 15 мкг/кг/мин

Адреналин 0,02 – 0,1 мкг/кг/мин

Норадреналин 0,03 – 0,25 мкг/кг/мин

ИТ и гемодинамическая поддержка при отеке легких

Устранение гипоксемии

Удаление жидкости из легких

Гемодинамическая разгрузка сердца, уменьшение давления в капиллярах легких

Устранение перегрузки жидкостью

Поддержание достаточного сердечного выброса, увеличение сократимости миокарда

респираторная поддержка

1. вазодилататоры
2. морфин болюс 2,5 – 5 мг в/в

диуретики

инотропы

Вазодилататоры

- терапия нитратами рекомендована у пациентов, если АДсист > 110 мм рт.ст.
- начальная доза внутривенного нитроглицерина составляет 10 - 20 мкг/мин с последующим повышением дозы на 5 - 10 мкг/мин каждые 3 – 5 мин

Диуретики

Ситуация	Диуретики	Доза, мг
Интерстициальный отек	фуросемид	20 – 60 мг
Альвеолярный отек	фуросемид в/в инфузия фуросемида	болюс 40 – 100 мг затем 0,1 мг/кг/час в/в инфузия, но не более 0,7 мг/кг/час до целевого темпа мочеотделения $\geq 0,5$ мл/кг/час
Толерантность к петлевым диуретикам	+ гидрохлортиазид или + спиронолактон	50 – 100 мг/сут 25 – 50 мг/сут
Рефрактерность к петлевым диуретикам и тиазидам	изолированная вено-венозная ультрафильтрация	

Гемодинамическая поддержка при отеке легких

Добутамин 2 – 20 мкг/кг/мин

или

Левосимендан

Начальная доза – 6 – 12 мкг/кг

Поддерживающая доза 0,1 мкг/кг/мин - 0,2 мкг/кг/мин

При гипотензии < 80 мм.рт.ст.:

Допамин 5 – 15 мкг/кг/мин

Норадреналин 0,03 – 0,25 мкг/кг/мин

Острая декомпенсация ХСН

Декомпенсация СН Отеки (+)

Теплые конечности
сАД >105 мм рт.ст.

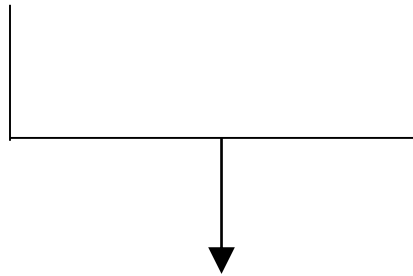


в/в вазодилататоры +/-
левосимендан
(возможно
с применением болюса)
+
Оптимизация лечения

- в/в диуретики
- коррекция дозы
иАПФ/вазодилататоров
для приема внутрь

Декомпенсация СН Отеки (+)

Теплые конечности
сАД 80-<105 мм рт.ст.



Левосимендан (не использовать болюс) или
Допамин или
Милринон
+ оптимизация лечения
+ **вазопрессор** для поддержания сАД >100 мм рт.ст.
(если необходимо)

Декомпенсация СН Отеки (+) или (-)

Холодные конечности
сАД 90-<105 мм рт.ст.

Декомпенсация СН Отеки (+) или (-)

Холодные конечности
сАД <90 мм рт.ст.



Коррекция ОЦК (если необходимо)



Добутамин или
Допамин или
Норадреналин



При необходимости
добавить
левосимендан,
(чтобы прекратить добутамин)

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1

немного физиологии

2

клиническая фармакология

3

выбор препарата

4

как рассчитать скорость

Расчет скорости введения и доз препаратов (при использовании пефрузора)

Скорость инфузии (мл/час) x концентрация препарата (мкг/мл)

Доза (мкг/кг/мин) =

Вес тела (кг) x 60

Доза (мкг/кг/мин) x вес тела (кг) x 60

Скорость инфузии
(мл/час) =

Концентрация препарата (мкг/мл)

Расчет скорости введения и доз препаратов (при капельном введении)

Скорость инфузии кап/мин) x концентрация препарата (мкг/мл)

Доза (мкг/кг/мин) =

Вес тела (кг) x 20

Доза (мкг/кг/мин) x вес тела (кг) x 20

Скорость инфузии
(кап/мин) =

Концентрация препарата (мкг/мл)

ПРИМЕР расчета скорости введения и доз препаратов (при использовании пефрузора)

$$3,6 \text{ (мл/час)} = \frac{8 \text{ мкг/кг/мин} \times 60 \text{ (кг)} \times 60}{8000 \text{ мкг препарата в мл готового раствора}}$$

4% дофамин 10 мл, разведем до 50 мл растворителем

$$\text{Доза (мкг/кг/мин)} = \frac{\text{Скорость инфузии (мл/час)} \times \text{концентрация препарата (мкг/мл)}}{\text{Вес тела (кг)} \times 60}$$

ПРИМЕР расчета скорости введения и доз препаратов (при использовании капельного введения)

$$4,8 \text{ (кап/мин)} = \frac{8 \text{ мкг/кг/мин} \times 60 \text{ (кг)} \times 20}{2000 \text{ мкг препарата в мл готового раствора}}$$

4% дофамин 10 мл, разведем до 200 мл растворителем

Скорость инфузии (мл/час) x концентрация препарата (мкг/мл)

$$\text{Доза (мкг/кг/мин)} = \frac{\text{Скорость инфузии (мл/час) x концентрация препарата (мкг/мл)}}{\text{Вес тела (кг) x 60}}$$