

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

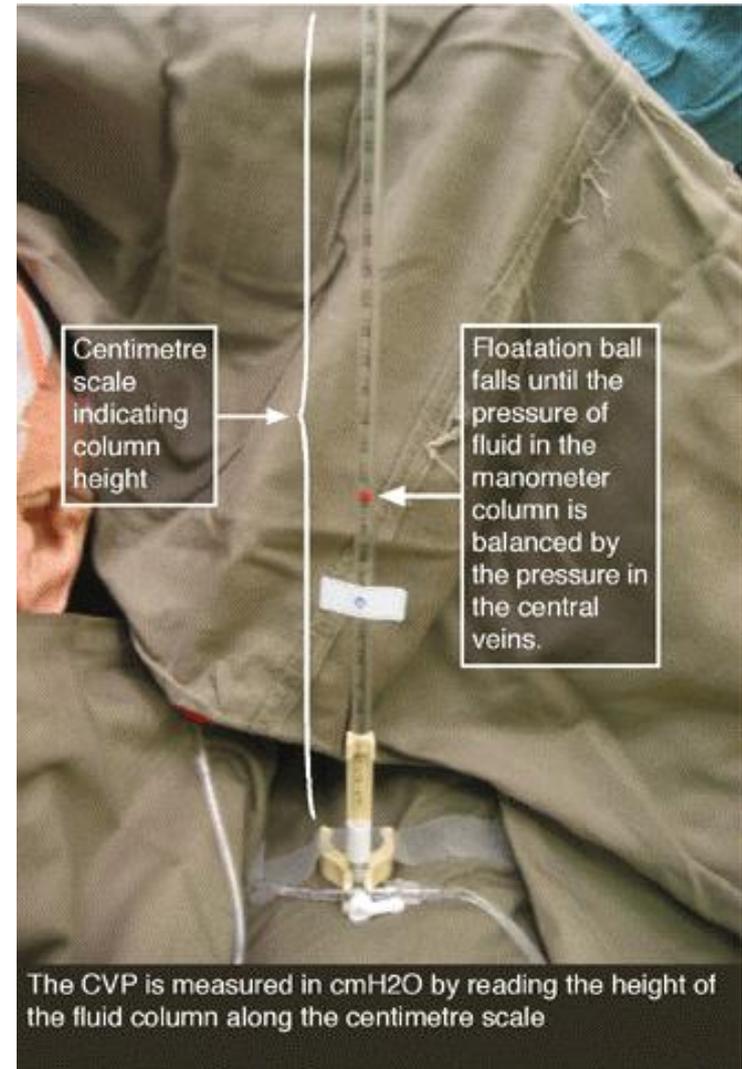
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

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

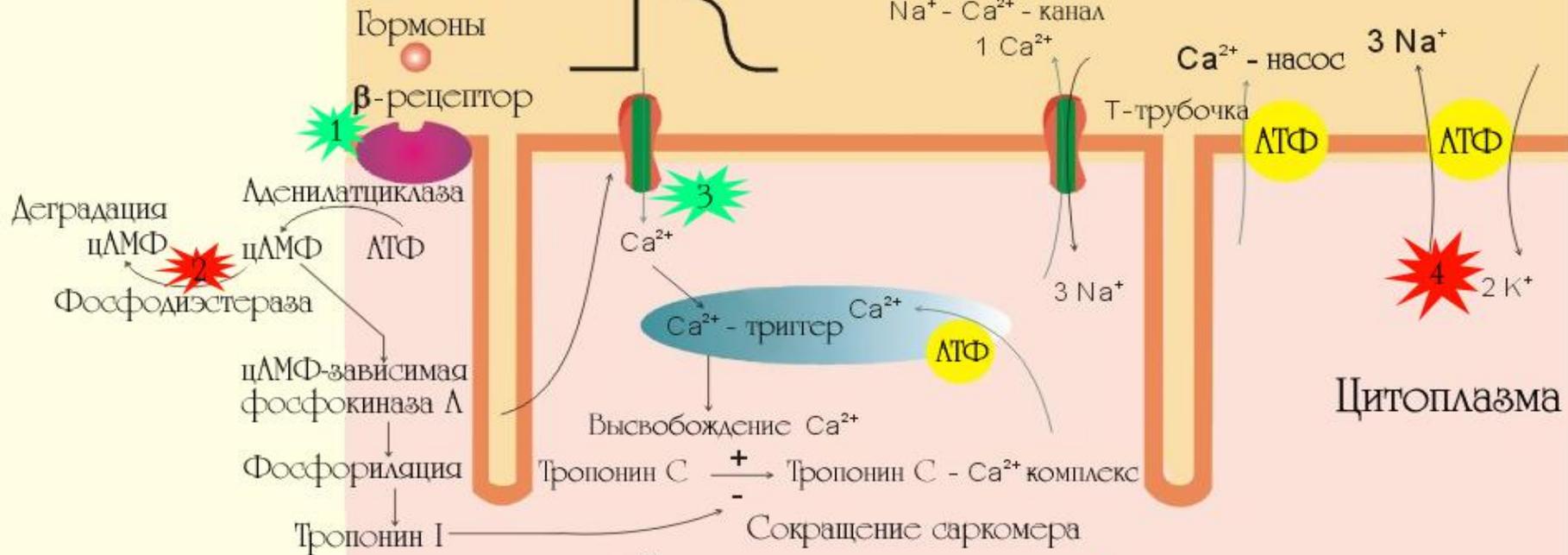
Инотропы - препараты, увеличивающие сократительную способность миокарда и ударный объем.

Вазопрессоры - препараты, увеличивающие ОПСС и АД.

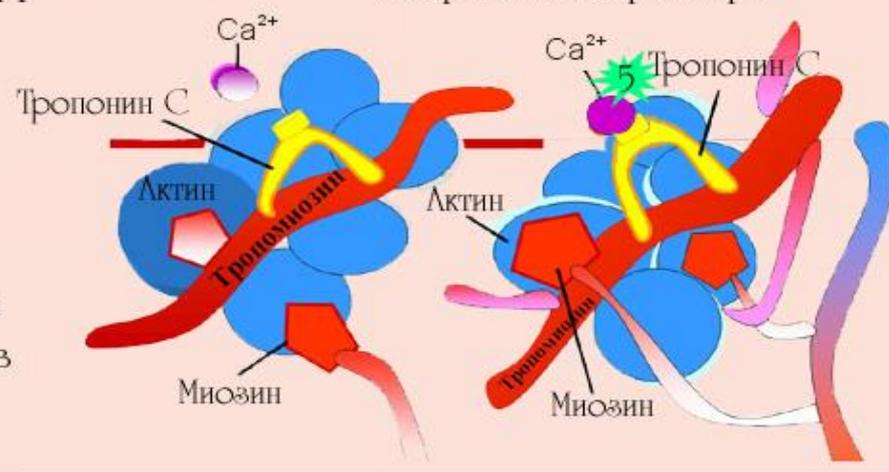
Внеклеточная жидкость [Ca²⁺]: 1-2 ммоль

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

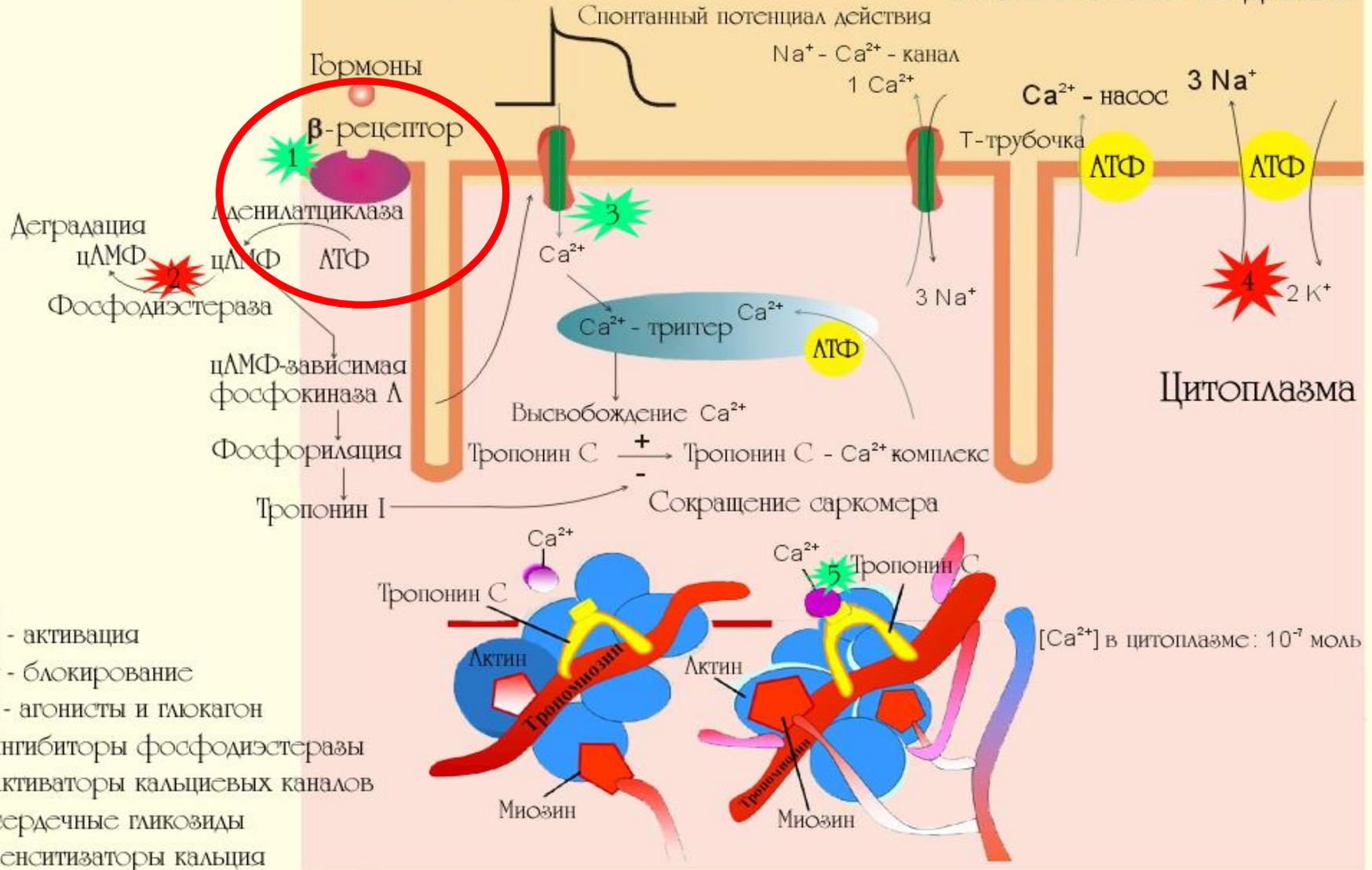
1. Инотропы увеличивают сердечный выброс, повышение АД при этом вторично.
2. Вазопрессоры первично увеличивают АД.
3. Введению инотропов и вазопрессоров должна предшествовать коррекция волемического статуса пациента.
4. Тяжелые метаболические нарушения должны быть своевременно диагностированы и купированы.
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



- ★ - активация
- ★ - блокирование

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

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

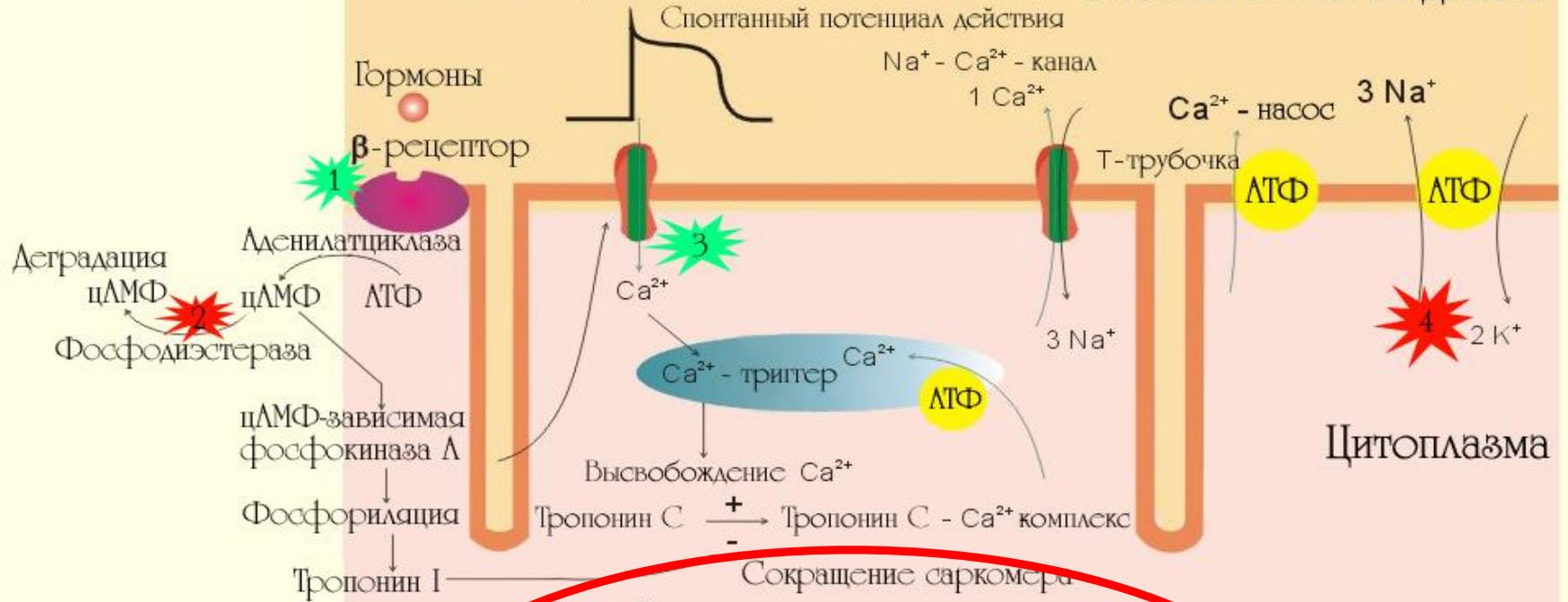
Левосимендан



раствор 12,5 мг (2,5 мг/1 мл)

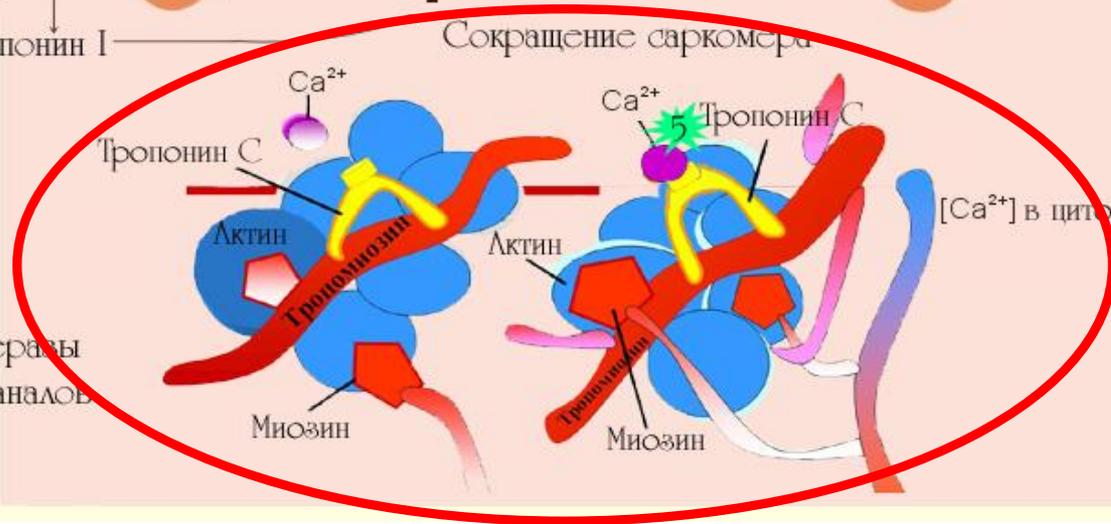
Внеклеточная
жидкость $[Ca^{2+}]$: 1-2 ммоль

Внеклеточная жидкость



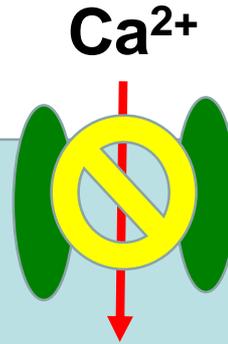
-  - активация
-  - блокирование

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



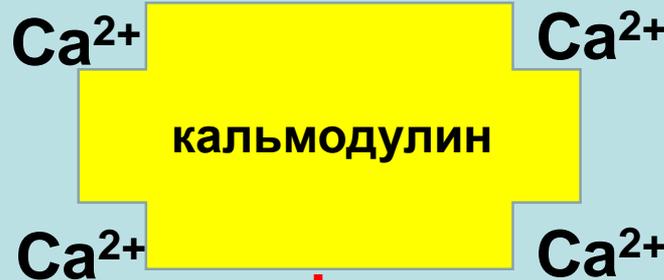
Влияние левосимендана на ангиомиоцит

реполяризация



активация-ЛС

Ca²⁺

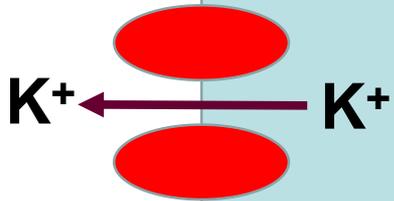


киназа легких цепей миозина

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

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

Внеклеточная жидкость

Спонтанный потенциал действия

$Na^+ - Ca^{2+}$ - канал
1 Ca^{2+}

Ca^{2+} - насос

3 Na^+

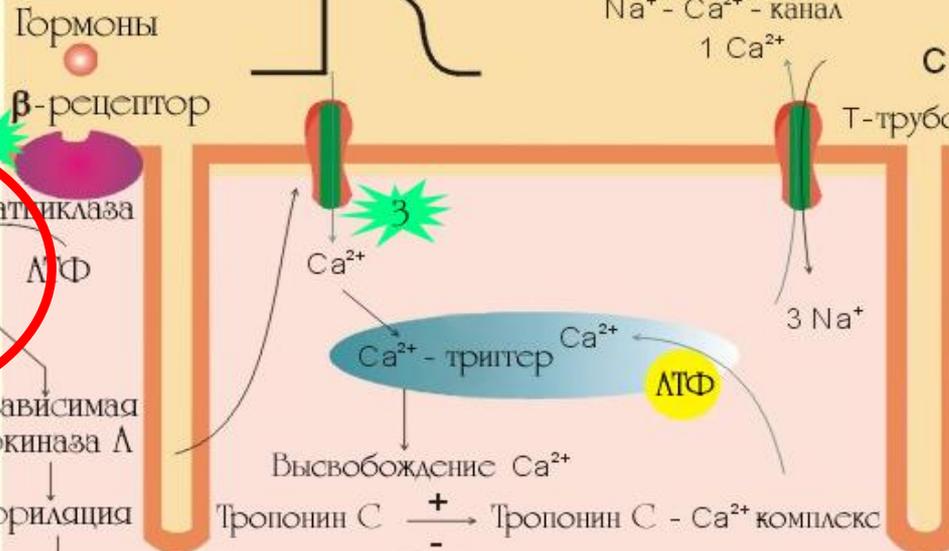
T-трубочка

ЛТФ

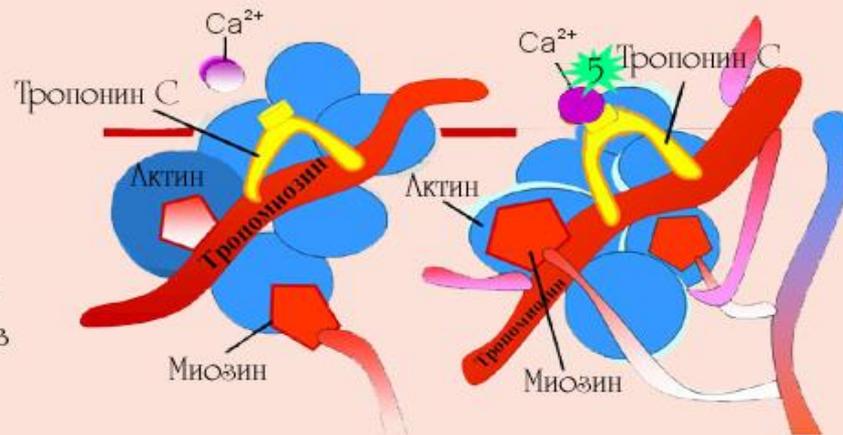
ЛТФ

2 K^+

Цитоплазма



Высвобождение Ca^{2+}
Тропонин С + Тропонин С - Ca^{2+} комплекс
- Сокращение саркомера



$[Ca^{2+}]$ в цитоплазме: 10^{-7} моль



- активация
- блокирование

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

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

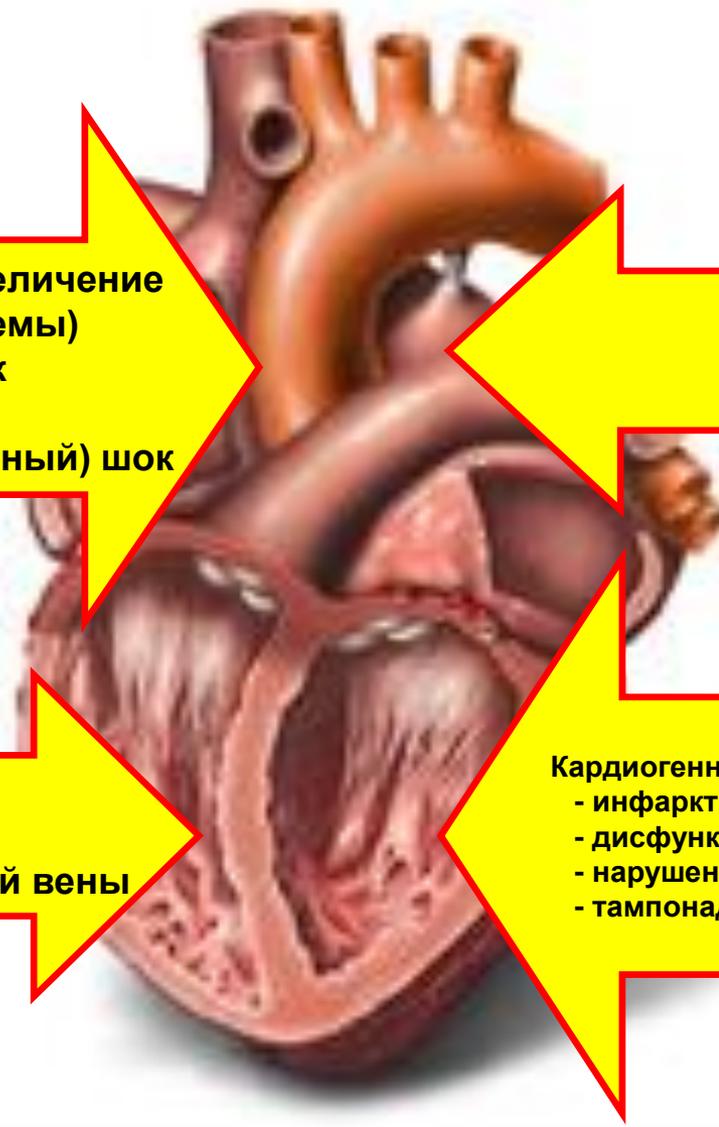
- кровотечение
- дегидратация

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 ≥ 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.

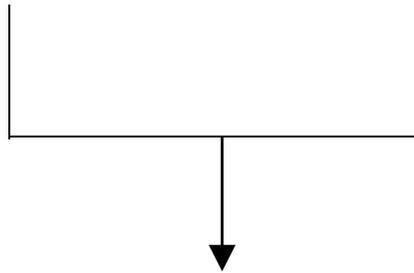


в/в вазодилататоры +/-
левосимендан
(возможно
с применением болюса)
+
Оптимизация лечения

- 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)

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