



# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ВАЗОПРЕССОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ



Верещагин Е.И.

ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России Новосибирский Государственный  
Медицинский Институт

- Ранняя целенаправленная терапия критических состояний, как правило, начинается с гемодинамической поддержки до достижения целевых значений. Так, в терапии тяжелого сепсиса и септического шока рекомендованы следующие адресные значения:
  - - Центральное венозное давление (ЦВД) 8-12 мм.рт.ст. (108,8 –163,2 мм.вод.ст.)
  - - Среднее артериальное давление(САД)  $\geq 65$  мм.рт.ст.
  - - Диурез  $\geq 0,5$  мл/кг/час
  - - Насыщение гемоглобина кислородом в верхней полой вене ( $S_{cv}O_2$ )  $\geq 70\%$  или смешанной венозной крови ( $S_vO_2$ )  $\geq 65\%$ .

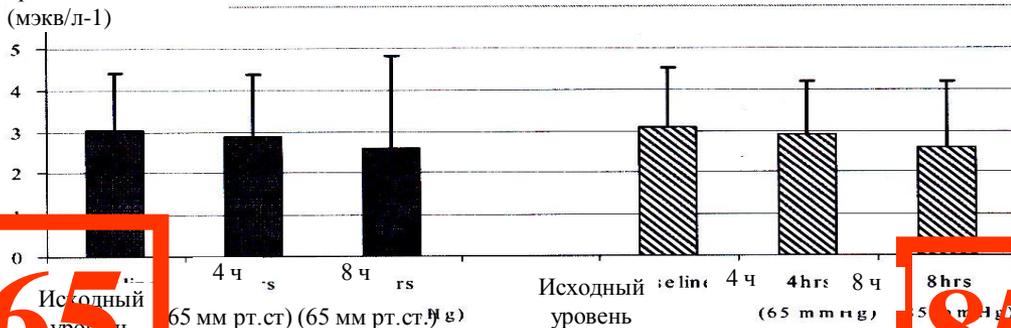
- Основой гемодинамической поддержки у пациентов с гиповолемическим и септическим шоком является инфузионная терапия, которая, как правило, должна всегда предшествовать назначению вазопрессоров. Терапия вазопрессорами должна быть начата, если на фоне адекватной инфузионной терапии сохраняется гипотензия и гипоперфузия.



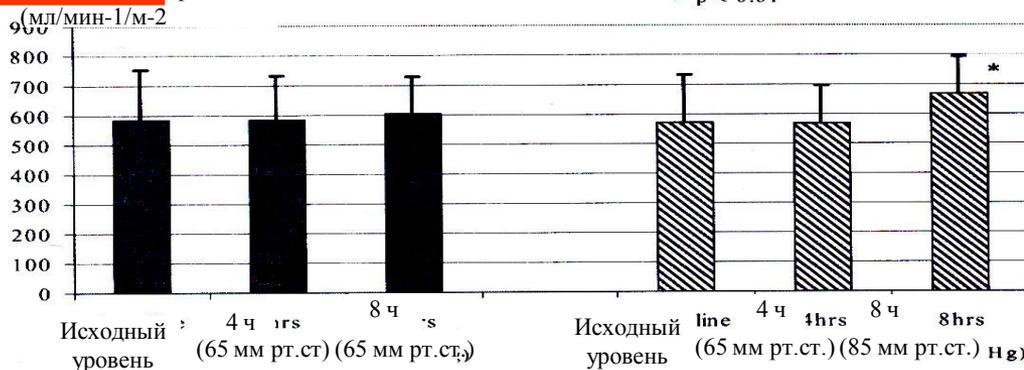
Минимальное и оптимальное САД?

# Лактат

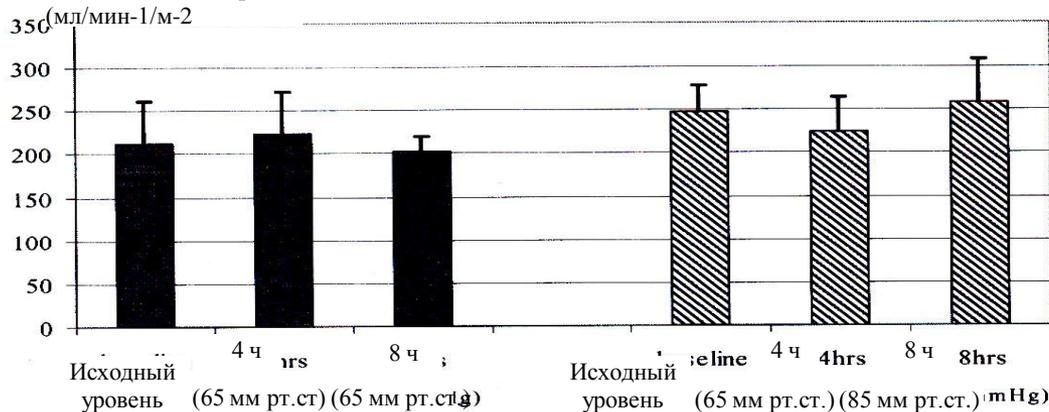
Лактат артериальной крови (мэкв/л-1)



Поставка кислорода (мл/мин-1/м-2)



Поглощение кислорода (мл/мин-1/м-2)



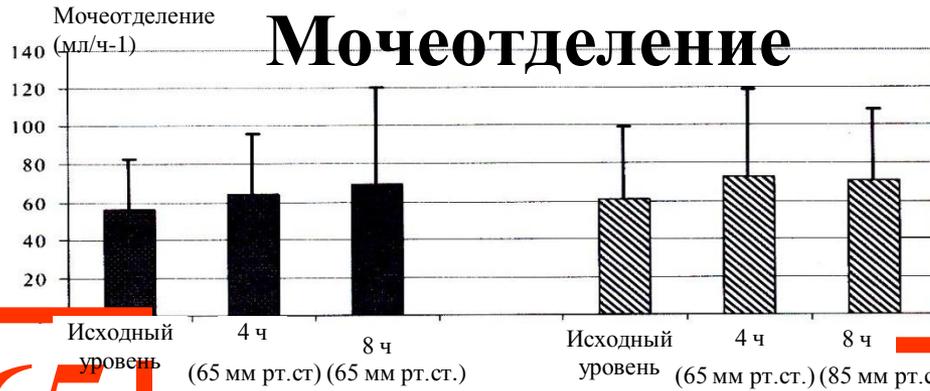
Повышенное САД?

A. Bourgoin et al.

CCM

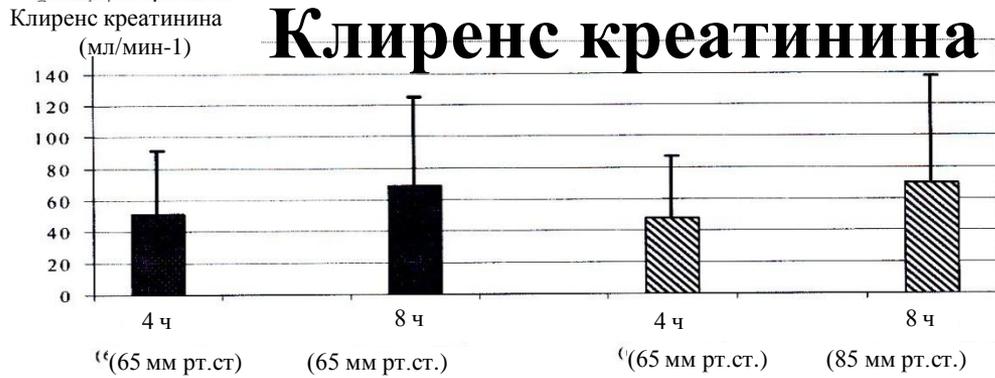
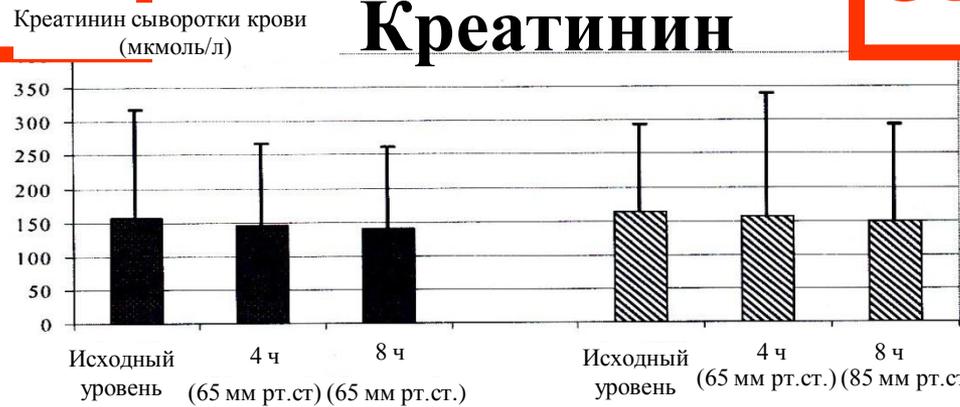
2005, 33, 780-786

Повышенное САД?



65

85



A. Bourgoin et al.  
CCM 2005,33,780-786

- Критическим значением следует считать САД <65мм Hg, а оптимальными значениями 65-80мм Hg (A. Bourgoin et al., 2000).
- Вместе с тем, использование высоких доз катехоламинов сопряжено с высоким риском развития метаболического ацидоза и почечной недостаточности (OR=1,79 и 1,49 соответственно). Поэтому тактика поддержки САД «любой ценой», в том числе использования больших доз катехоламинов в настоящее время признана порочной (Dunser M et al., 2009).



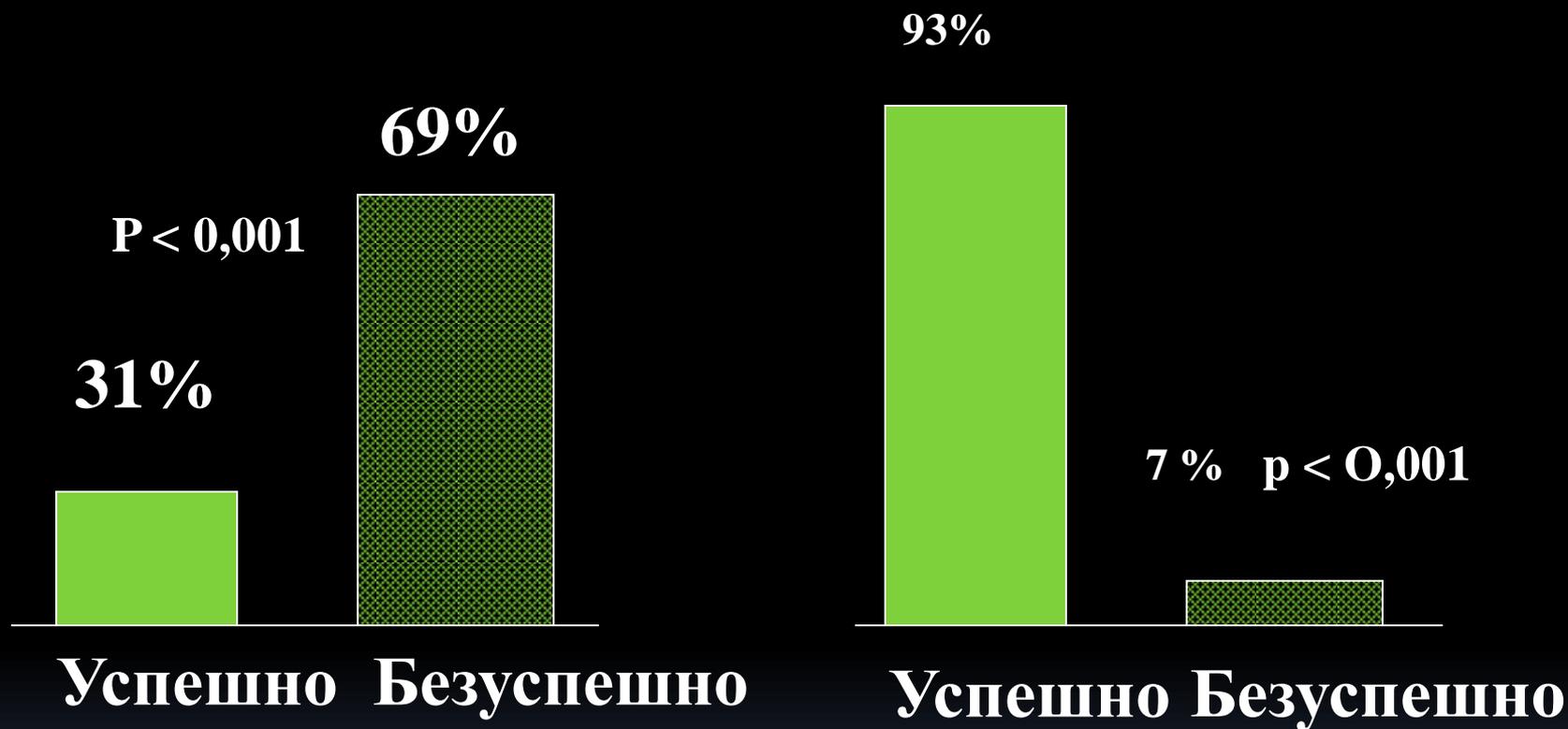
Принимая решение о выборе вазопрессора необходимо учитывать особенности их фармакодинамики и результаты клинических исследований.

# Допамин

- является естественным предшественником адреналина и норадреналина. Его фармакологическая активность определяется скоростью введения:
- при инфузии менее 5 мкг/кг/мин отмечается активация допаминовых рецепторов, способствующая увеличению ренального и спланхического кровотока, незначительному повышению контрактильности миокарда без повышения потребления кислорода;
- в дозах 5-15 мкг/кг/мин -  $\beta_1$  –адренорецепторов и  $\alpha$  - адренорецепторов.

- К недостаткам препарата можно отнести стимуляцию тахикардии и аритмогенный эффект.
- Наиболее негативные последствия для пациента имеет толерантность к допамину, отмечающаяся при сепсисе и септическом шоке в 70% случаев. Показано, что толерантность к допамину в этой группе больных тесно коррелирует с негативным прогнозом.
- Вместе с тем, толерантность к допамину не означает толерантность к другим вазопрессорам. В подавляющем большинстве случаев (~93%) гипотензия у этих пациентов преодолевается терапевтическими дозами норадреналина.

# Дофамин или норадреналин ?



**Дофамин**

**Норадреналин**

C. Martin et al., Chest 1993, 103, 1826-

# офамин или норадреналин?

Гипердинамический септический шок

Дофамин  
(2,5-25 мкг  
/кг/мин)

16 пациентов

успешно: 5/16 (31%)

безуспешно: 11/16

успешно: 0/1

Норадреналин  
(0,5-5,0 мкг/кг/мин)

16 пациентов

успешно: 15/16 (93%)

безуспешно: 1/16

успешно: 10/11

$p < 0,001$



C. Martin et al., Chest 1993, 103, 1826-

# Невосприимчивость к дофамину

- ◆ 110 пациентов
- ◆ САД < 70 мм рт.ст. при дозе 20 мкг/кг/мин

60%

40%

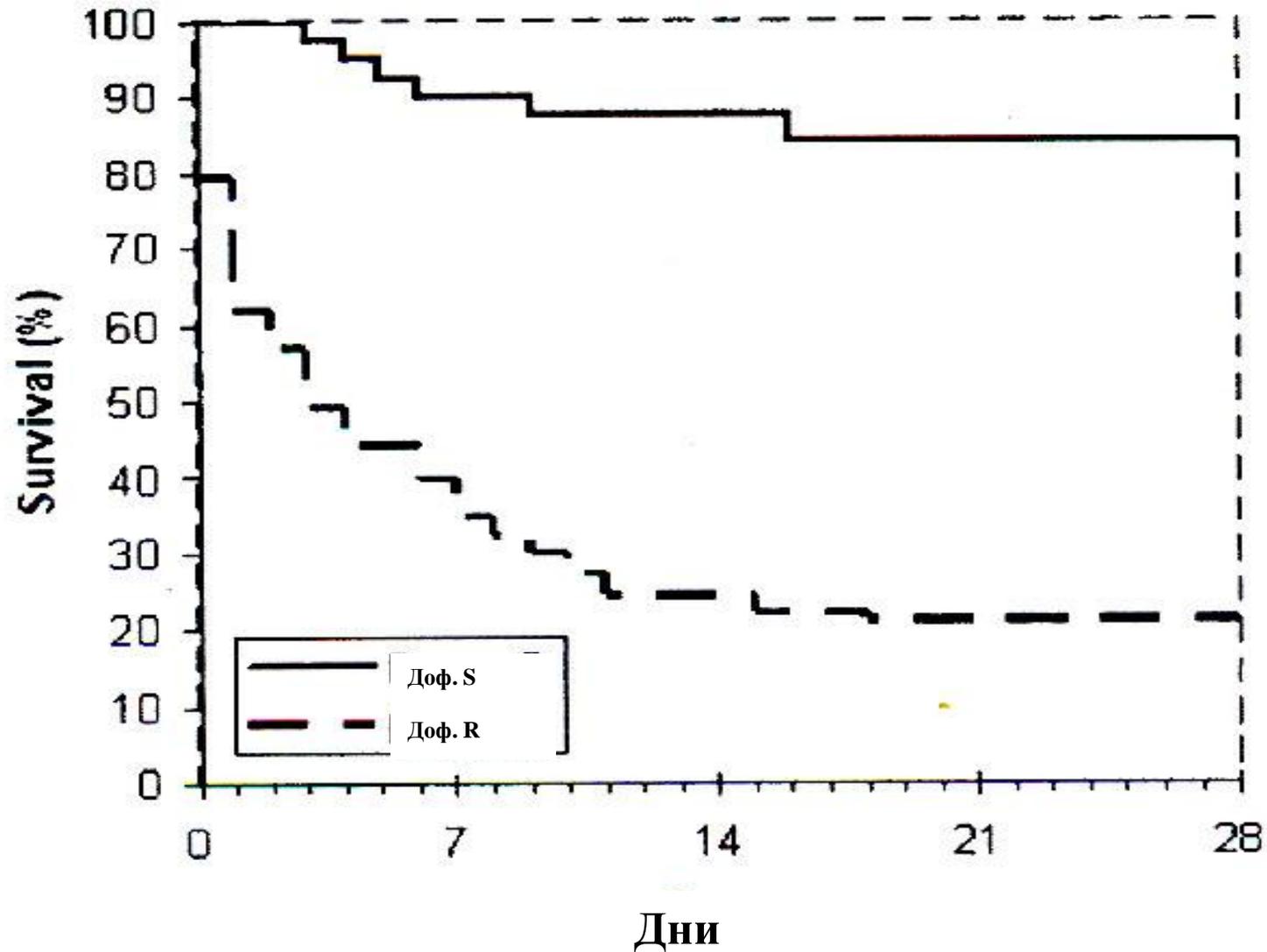
$P < 0,001$

Доф. S

Доф. R

Леви (Levy) с соавт. ССМ 2005, 33.

# Невосприимчивость к дофамину



# Толерантность к Допамину

- Причинами толерантности к допамину является десенситизация допаминовых рецепторов.
- Кроме того, одним из эффектов допамина является стимуляция синтеза и/или высвобождения норадреналина из эндогенных депо. Таким образом, толерантность к допамину является одним из признаков нарастающей надпочечниковой недостаточности. Очевидно, что в этой ситуации необходима заместительная терапия норадреналином, или резервными препаратами- адреналином или фенилэфрином.

- 
- Для детей допамин все же является препаратом первой линии при отсутствии эффекта от проведения волемиической нагрузки в течении первого часа (Руднов В.А., и др., 2012).
- 

# Норадреналин (НА)

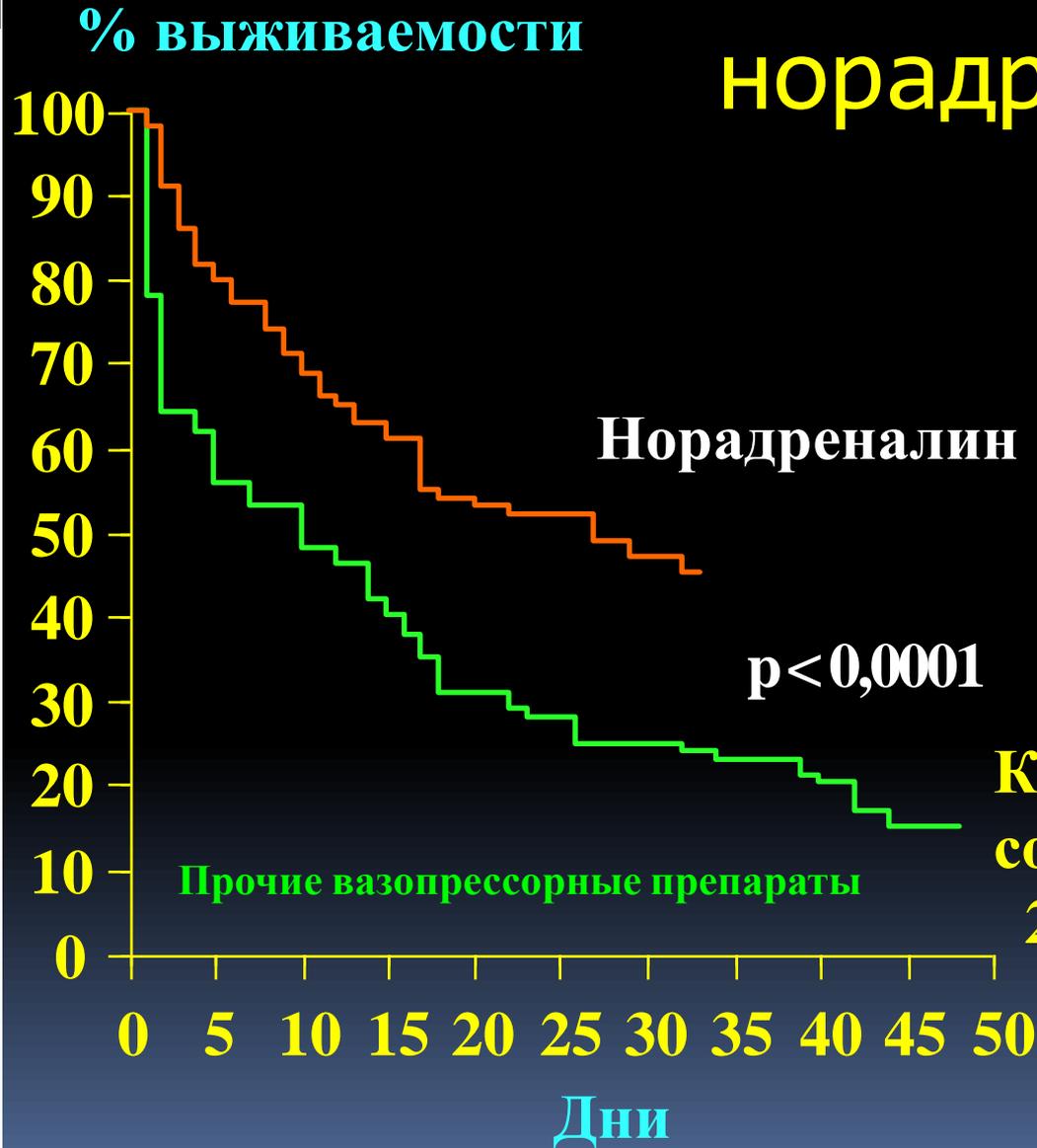
медиатор симпатической нервной системы, преимущественный агонист  $\alpha_1$ – адренорецепторов с меньшим стимулирующим воздействием на  $\beta_1$  – рецепторы.

НА наиболее эффективный и безопасный препарат среди вазопрессоров, повышает артериальное давление преимущественно посредством вазоконстрикции, однако на 10-15% увеличивает минутный и ударный объём сердца.

Обладает максимальной терапевтической широтой (эффективные дозы от 0,01 до 5,0 мкг/кг/мин) и коротким периодом полураспада (~1 минуты), что обеспечивает высокую управляемость.

- НА является более мощным  $\alpha_1$ -агонистом, чем допамин. В сравнительном исследовании продемонстрировано, что на его инфузию отвечали подъёмом АД 93% больных с СШ, в то время как на допамин только 31% (De Baker D. et al, 2010).
- Из 11 больных рефрактерных к допамину 10 стабилизировали гемодинамику на НА, что сочеталось со снижением уровня лактата в крови и повышением диуреза (LeDoux D. et al., 2000).

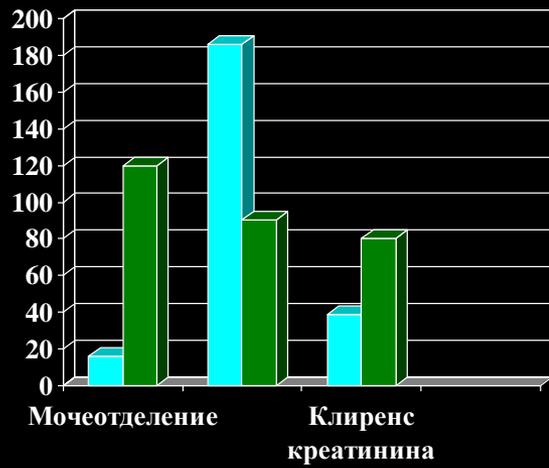
# Септический шок: норадреналин



**К. Мартин (Martin C) с  
соавт. Crit Care Med  
2000 , 28 , 2758 .**

Снижение регионарной перфузии в связи с вазоконстрикторным действием НА не было подтверждено. Оказалось, что реакция микроциркуляторного русла определяется в первую очередь степенью артериальной гипотензии. Т

Так у больных с СШ и угрожаемой жизни гипотонией увеличение САД до 65 мм рт ст и более сопровождалось повышением ренального кровотока, диуреза, снижением уровня лактата крови и повышением доставки кислорода (Martin C, et al., 1990).



Креатинин  
сыворотки  
крови

■ До применения НА  
■ Во время применения НА



Креатинин  
сыворотки  
крови

■ До применения НА  
■ Во время применения НА

C.Martin et al., 1990

Desjars et al., 1989

# Фенилэфрин (Мезатон)

синтетический  $\alpha_1$ -агонист, повышает артериальное давление за счёт вазоконстрикции. У пациентов с восполненным ОЦК без гипотензии инфузия мезатона – 0,5 – 8 мкг/кг/мин повышала АД без увеличения ударного и минутного объёма сердца и снижала сердечный выброс в случае гиповолемии. В целом при шоке связанном с вазодилатацией мезатон используют редко, преимущественно у пациентов с тахиаритмией. К недостаткам можно отнести малую управляемость в связи с большим периодом полураспада (~20 минут).

В единственном проспективном контролируемом рандомизированном исследовании сравнивались системные и региональные гемодинамические эффекты фенилэфрина и норадреналина в ранней фазе септического шока.

На основании полученных результатов было показано, что фенилефрин (средняя продолжительность введения 32 часа) может быть использован как вазопрессор в терапии сепсиса и септического шока, поскольку эффективно повышает САД без ухудшения гастроинтестинальной или гепато-спланхнической перфузии.

При этом в сравнении с норадреналином мезатон оказался менее эффективным в устранении гипотензии. Таким образом, фенилэфрин, наряду с адреналином, можно отнести к резервным вазопрессорам.

# Адреналин

- агонист  $\alpha$  и  $\beta$  – адренорецепторов, повышает АД посредством одновременного увеличения сердечного выброса и сосудистого тонуса. В этой связи на фоне его применения увеличивается и кислородный транспорт, и потребность тканей в кислороде. В связи с этим при использовании адреналина увеличивается содержание лактата крови. Большинство исследований посвящённых оценке кровотока в органах брюшной полости на фоне применения адреналина сообщают об ухудшении регионального кровотока при увеличении потребления кислорода и повышении продукции  $\text{CO}_2$ .

- Вместе с тем, адреналин по-прежнему считается препаратом первой линии, и незаменим при нарастании надпочечниковой недостаточности.
- Более того, рандомизированное мультицентровое исследование, проведенное в 19 медицинских центрах Франции показало, что при введении адреналина (161 пациент с септическим шоком) или норадреналина в комбинации с добутамином (169 пациент) получены сходные результаты по летальности на 28 день (40 и 34% соответственно), продолжительности использования вазопрессоров, и динамике по шкале SOFA. Отмечаемые преимущества комбинации норадреналина и добутамина в сравнении с адреналином оказались недостоверными ([Annane D.](#), et al., 2007).

Boyer A, Chadda K, Salah A, Annane D.

**Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality.**

Int J Clin Pharmacol Ther. 2006.-  
44(7):309-18.

- Анализ исследований, где малые дозы глюкокортикоидов использовались при септическом шоке и сепсисе в течение нескольких суток, показал снижение риска летального исхода на 24% (RR = 0.76, 95% CI: 0.64 - 0.90; p = 0.002)

■ При сепсисе и септическом шоке более половины пациентов имеют первичную надпочечниковую недостаточность. Еще более часто встречается «периферическая» резистентность к кортизону. Между тем кортизон и другие ГКГ обеспечивают толерантность к эндотоксину и поддерживают чувствительность к катехоламинам. Малые дозы ГК (300 мг/сутки) в течение 5 дней увеличивали эффективность катехоламинов, увеличивал САД и уменьшал продолжительность септического шока.

# Добутамин

- представляет из себя смесь D-изомера (с  $\beta_1$  и  $\beta_2$  адренергической активностью) и L- изомера (с  $\beta_1$  и  $\alpha_1$  адренергическими эффектами). Основной гемодинамический эффект заключается в инотропной стимуляции через  $\beta_1$  – адренорецепторы, в результате чего преимущественно увеличивается сердечный выброс. Добутамин увеличивает частоту сердечных сокращений и потребность миокарда в кислороде, что может служить причиной нарушений ритма и усугубления ишемии. Комбинация добутамина с норадреналином применяется наиболее широко ([Annane D. et al., 2007](#)). Основным показанием для совместного использования норадреналина и добутамина (в дозе 5 – 20 мкг\кг\мин) служит снижение СИ менее 2,5 л/мин/м<sup>2</sup> или снижение ScvO<sub>2</sub> < 70% (Руднов В.А и др., 2012).

# Вазопрессин

- Установленные компенсаторные эффекты ВА при критических состояниях послужили основанием для его использования в терапии СШ. Практически все исследователи отметили повышение САД, снижения потребности в КА и увеличение диуреза на фоне инфузии ВП в дозах 0,01 – 0,04 ед/мин.
- Однако влияние на выживаемость и другие макроклинические показатели не доказано. В результате экспертами SSC-2008 была сделана рекомендация о возможности использования ВП только в случае рефрактерного шока в комбинации с норадреналином ([Leone M. et al, 2008](#)). В монотерапии препарат не рекомендован.

## ВЫВОДЫ

- Препаратом выбора для достижения адресных значений САД является норадреналин 0,1-5 мкг/кг/мин. Альтернативными препаратами могут быть адреналин, фенилэфрин (максимальная суточная доза 25 мг).
- Отсутствие вазопрессорного эффекта допамина при сепсисе и септическом шоке отмечается в 70% случаев, причем толерантность к допамину сопряжена с ростом летальности в этой группе пациентов. Вместе с тем, при толерантности к допамину использование норадреналина позволяет преодолеть гипотензию и обеспечить адекватные параметры САД и региональной гемодинамики.

# ВЫВОДЫ

- ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ И СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НЕ ЭФФЕКТИВНЫ.
- СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК ЯВЛЯЕТСЯ ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗАМЕЩАЮЩИХ ДОЗ ГИДРОКОРТИЗОНА!!!