




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) ≥ 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) $\geq 65\%$.

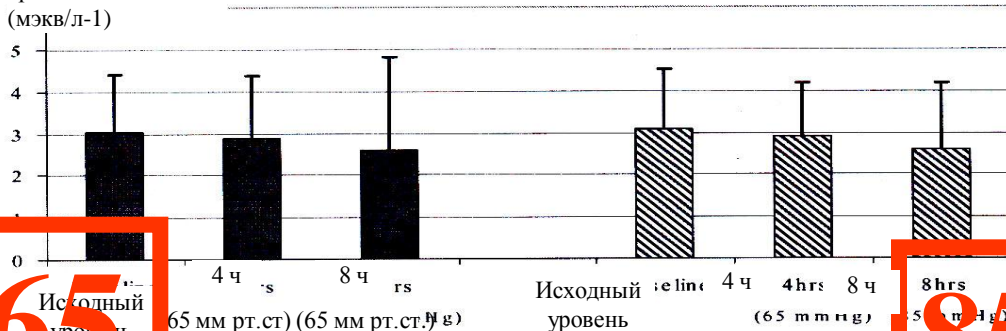
- Основой гемодинамической поддержки у пациентов с гиповолемическим и септическим шоком является инфузионная терапия, которая, как правило, должна всегда предшествовать назначению вазопрессоров. Терапия вазопрессорами должна быть начата, если на фоне адекватной инфузионной терапии сохраняется гипотензия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



Минимальное и оптимальное САД?

Лактат

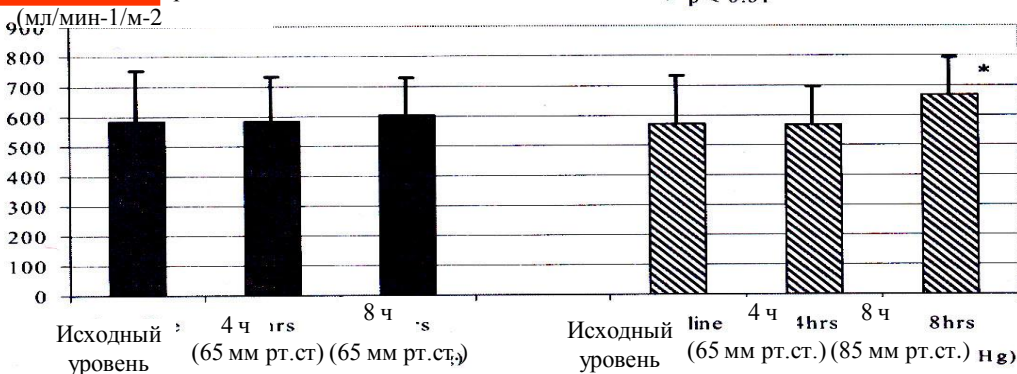
Лактат артериальной крови (мэкв/л-1)



65

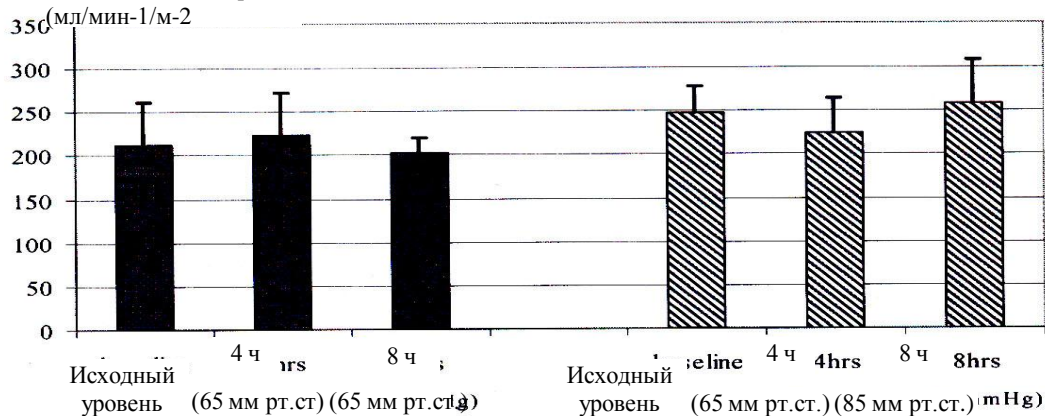
85

Поставка кислорода



* p < 0.01

Поглощение кислорода



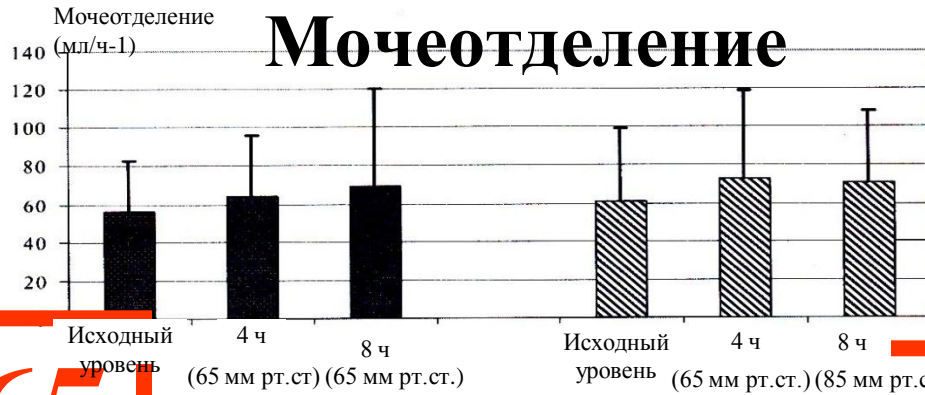
Повышенное САД?

A. Bourgoin et al.

CCM

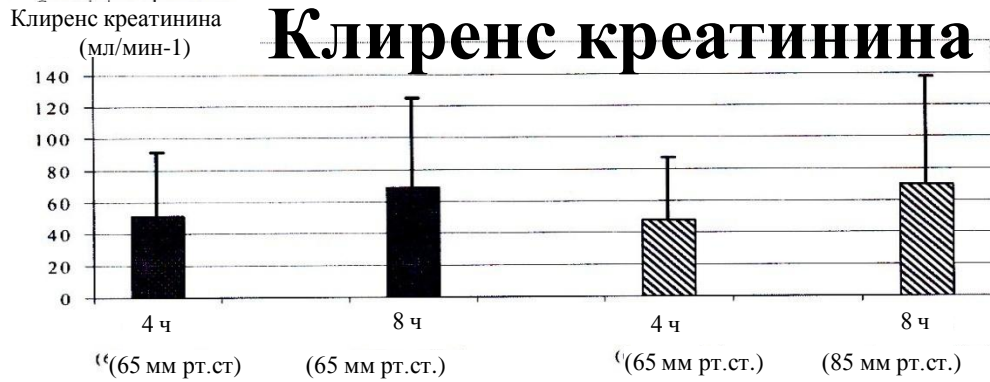
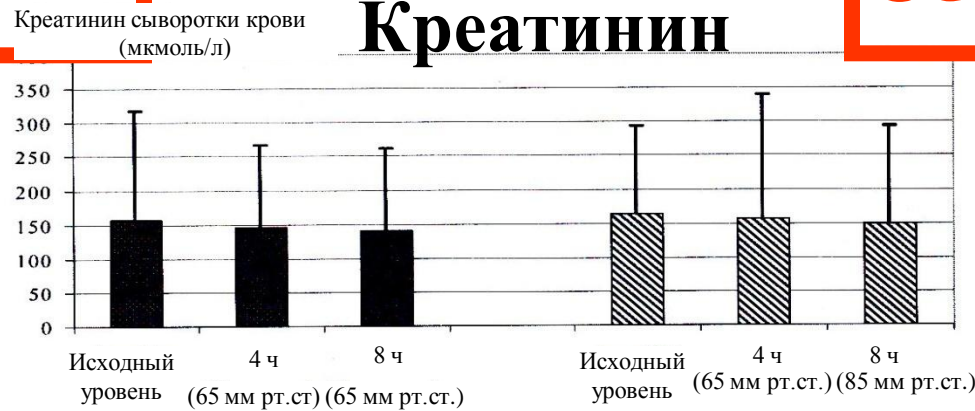
2005, 33, 780-786

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).



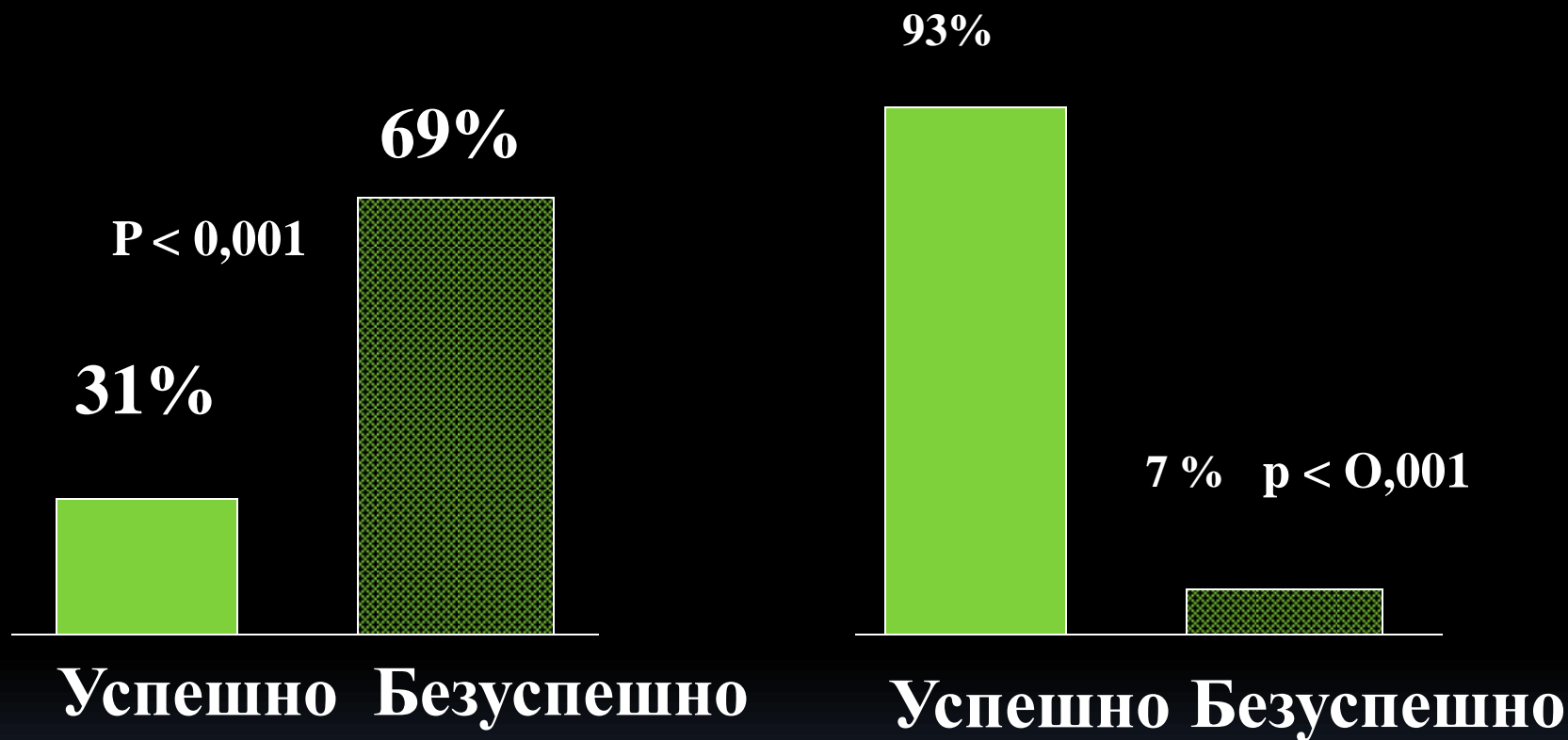
Принимая решение о выборе вазопрессора необходимо учитывать особенности их фармакодинамики и результаты клинических исследований.

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 - β_1 –адренорецепторов и α - 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%

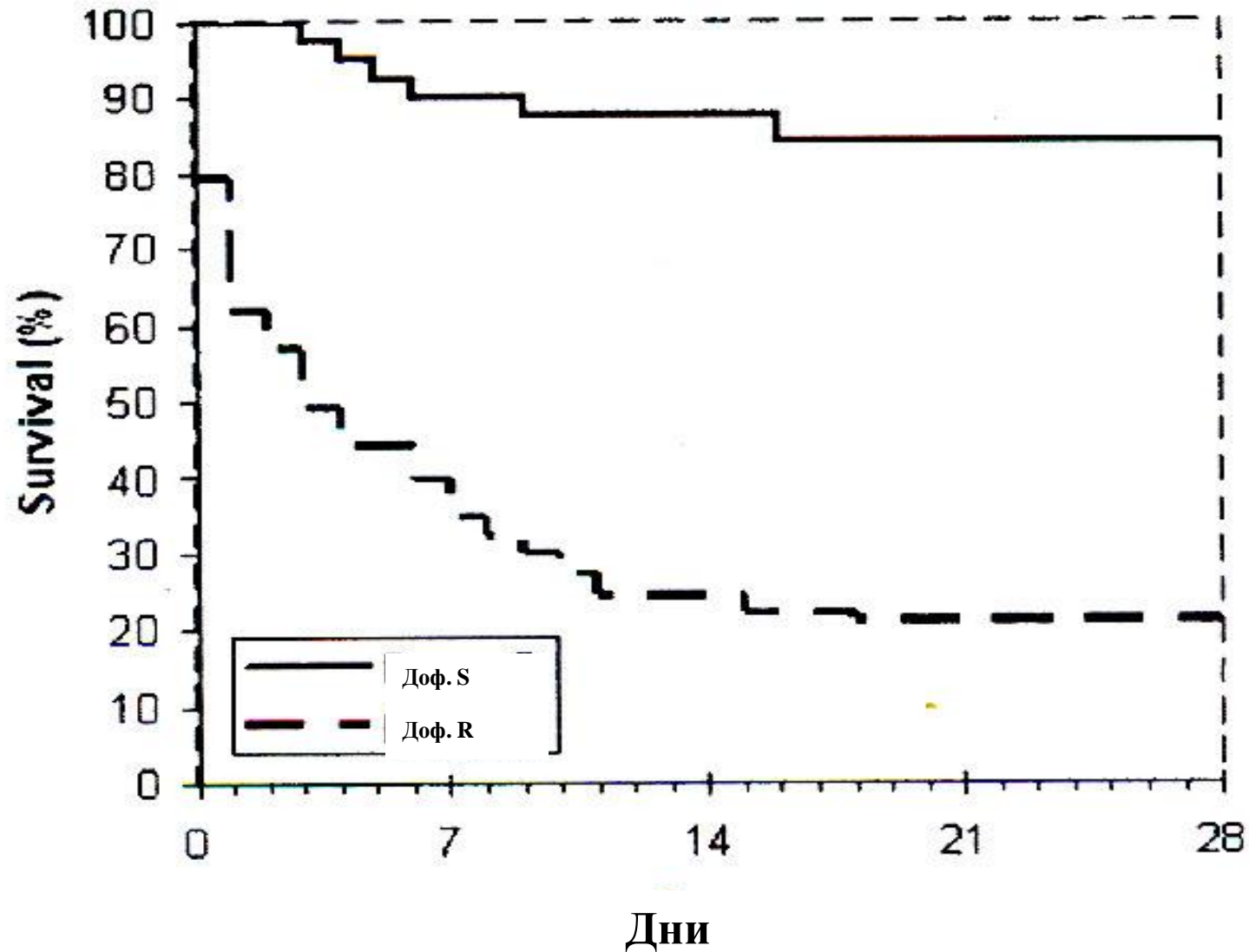
$P < 0,001$

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)

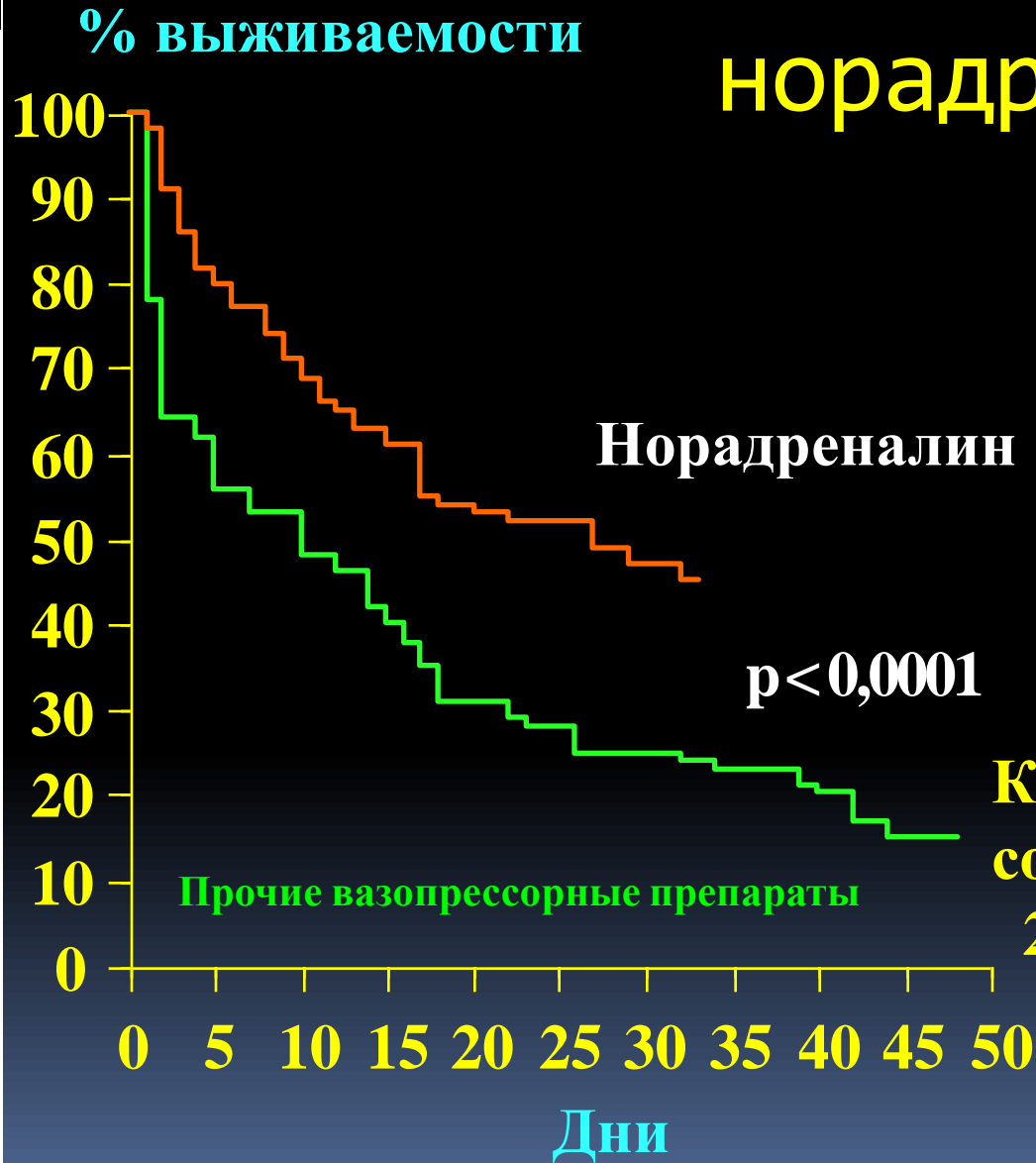
медиатор симпатической нервной системы, преимущественный агонист α_1 – адренорецепторов с меньшим стимулирующим воздействием на β_1 – рецепторы.

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 α_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).

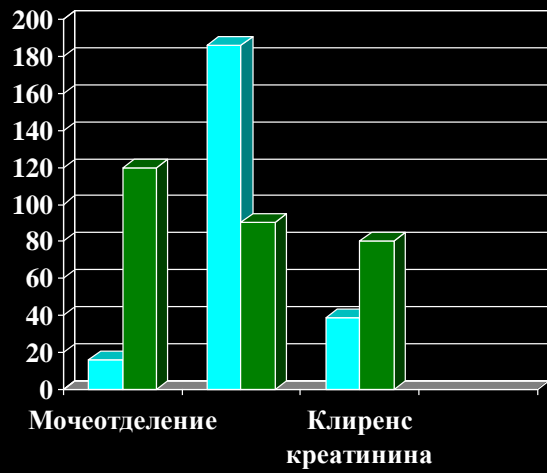
Септический шок: норадреналин



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

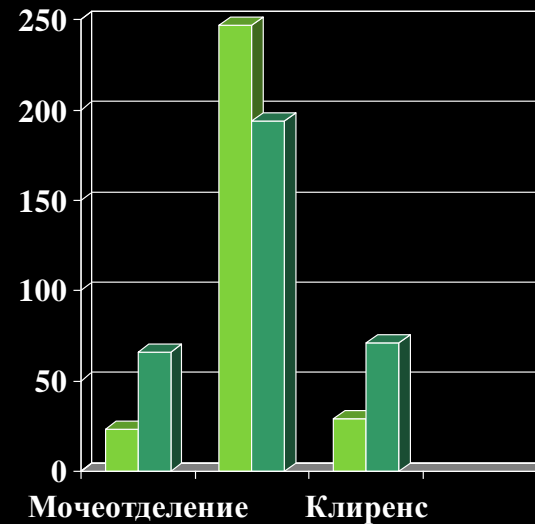
Снижение регионарной перфузии в связи с вазоконстрикторным действием НА не было подтверждено. Оказалось, что реакция микроциркуляторного русла определяется в первую очередь степенью артериальной гипотензии. Т

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 α_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 α и β – 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 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 β_1 и β_2 адренергической активностью) и L- изомера (с β_1 и α_1 адренергическими эффектами). Основной гемодинамический эффект заключается в инотропной стимуляции через β_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/м² или снижение ScvO₂ < 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!!!