

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Все препараты, обладающие положительными инотропными свойствами, оказывают свое действие на миокард путем повышения уровня внутриклеточного кальция или за счет повышения чувствительности к кальцию сократительных элементов кардиомиоцита.

Повысить концентрацию

кальция внутри

кардиомиоцита можно:

- а) за счет увеличения концентрации кальция во внеклеточном пространстве (*препараты Ca^{2+}*)
- б) воздействием на процесс закрытия кальциевого канала с удлинением потенциала действия (*α -адреномиметики*),
- в) за счет активации аденилатциклазы и накопления цАМФ, способствующего усилению тока кальция через ионные каналы (*β -адреномиметики*)
- г) ингибированием фосфодиэстеразы - фермента, разрушающего цАМФ (*амринон, милринон, и др.*)
- д) блокадой выведения кальция из цитоплазмы кардиомиоцита (*сердечные гликозиды*)

Инотропные препараты

1. Реализующие действие через цАМФ (cAMP – dependent agents)

1.1 Агонисты адренергических и дофаминергических рецепторов
ДОФАМИН, ДОБУТАМИН, АДРЕНАЛИН. НОРАДРЕНАЛИН

1.2 Ингибиторы фосфодиэстеразы
ИНАМРИНОН, МИЛРИНОН

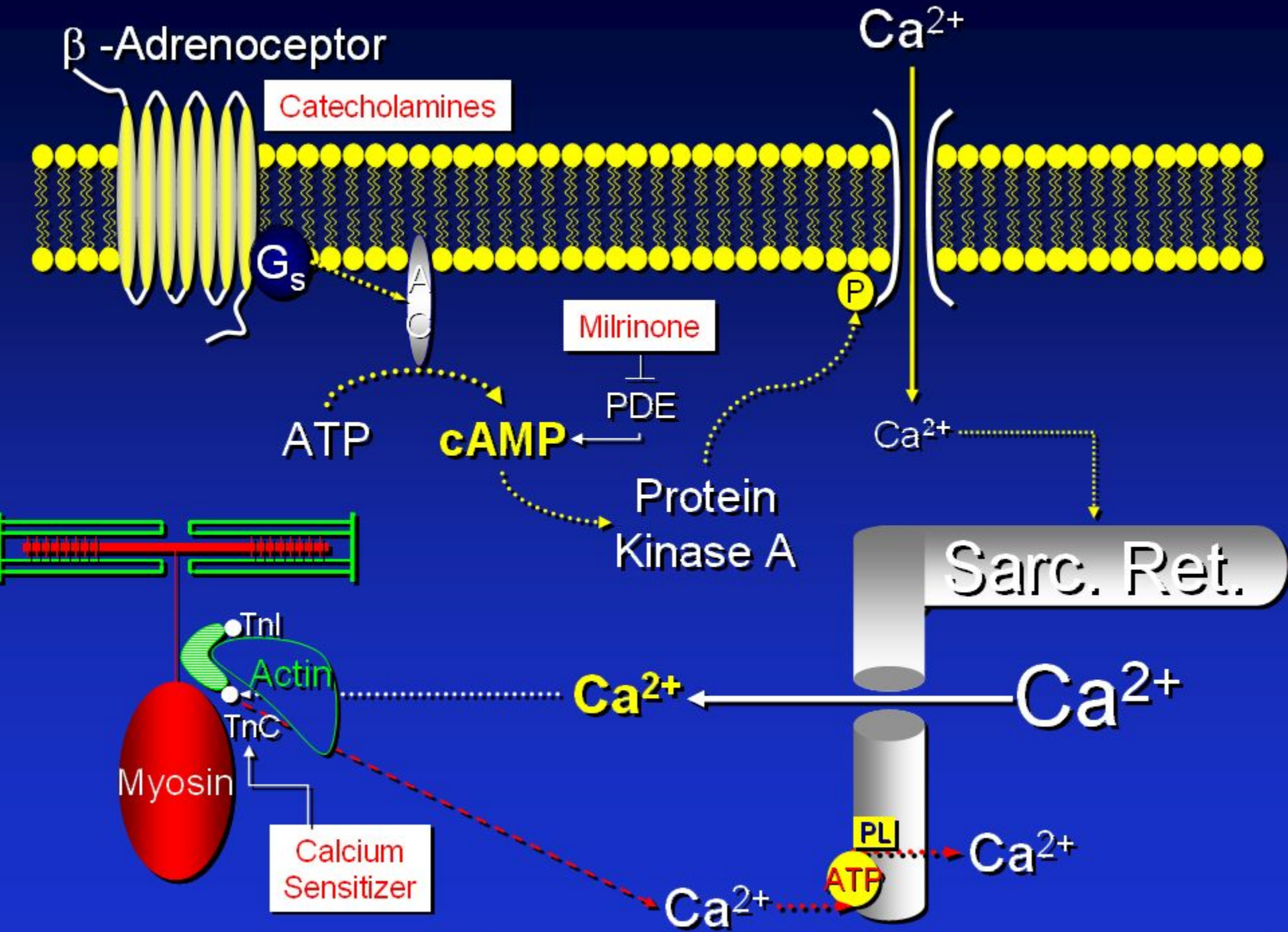
2. Не зависящие от цАМФ (cAMP – independent agents)

2.1 Сердечные гликозиды (ДИГОКСИН)

2.2 Соли кальция

2.3 Сенситизаторы кальция (ЛЕВОСИМЕНДАН)

2.4 Трийодтиронин (Т3)



Адренорецепторы

Вид рецептора	Локализация	Эффект
α_1	Миокард Артериолы	Повышение сократимости Вазоконстрикция
α_2	Артериолы	Вазоконстрикция
β_1	Миокард Синусовый узел Проводящая система	Повышение сократимости Повышение ЧСС Повышение проводимости
β_2	Артериолы Бронхи	Вазодилатация Бронходилатация
Дофаминовые	Почки Коронарные мезентериальные сосуды	Увеличение кровотока и диуреза и Увеличение перфузии миокарда и кишечника

В1-адренергические рецепторы

расположены на клеточной мемембране, обширно представлены в сердце, их возбуждение вызывает **увеличение функции сократимости, автоматизма, проводимости, возбудимости миокарда.**

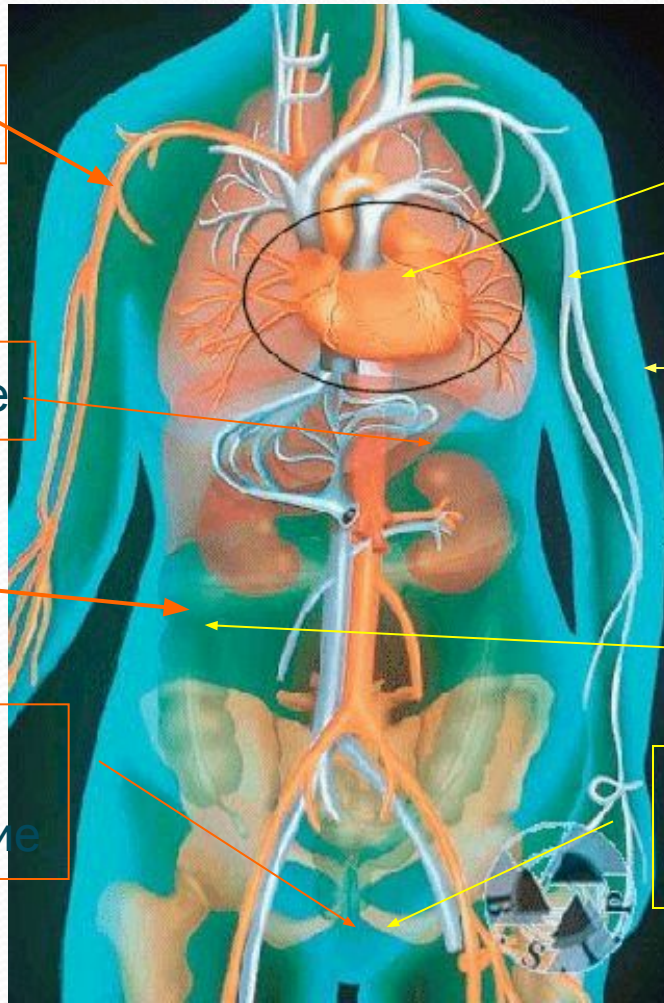
В2- адренергические рецепторы

главным образом представлены во внесердечных структурах, стимуляция в-адренорецепторов ведет к **дилатации сосудов и вен, расслаблению гладкой мускулатуры.**

Эффекты рецепторов

Рецепторы α

Рецепторы β



вазоконстрикция

Селезенка : сжатие

Расслабление

Матка : сжатие
Мочеточник : сжатие

Возбуждение

вазодилатация

Скелетная мышца : сжатие

Расслабление

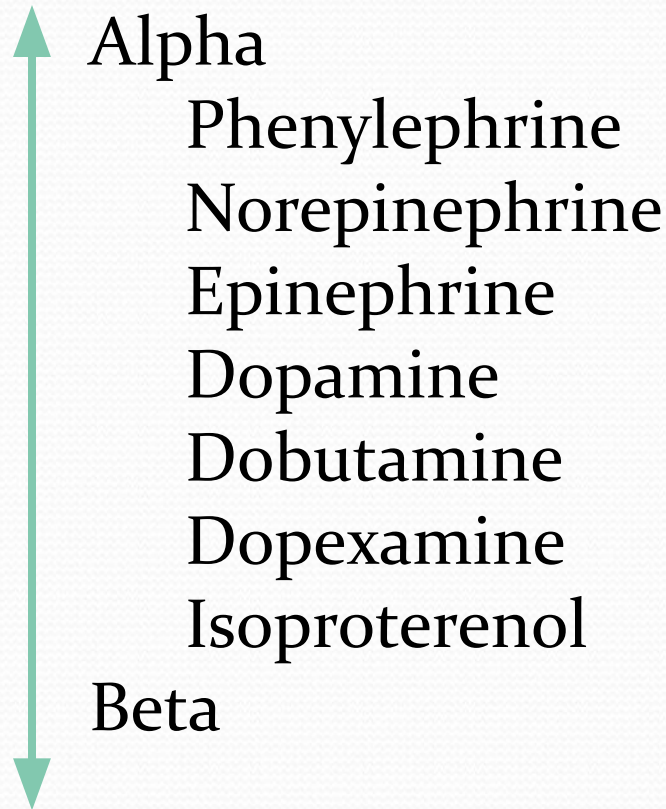
Матка : расслабление
Мочеточник : расслабление



Инотропные препараты

ИНОТРОПНОЕ СРЕДСТВО	АКТИВИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СРЕДНЕЙ ДОЗИРОВКЕ		
		ИНОТРОПНАЯ	ХРОНОТРОПНАЯ	ВАЗОАКТИВНАЯ
Адреналин	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	+++	+++	++
Норадреналин	$\alpha_1 \beta_1 (\beta_2 ?)$	+++	+++	++++
Допамин	$\alpha_1 \beta_1$ доф. (β_2)	+++	++	+
Добутамин	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	+++	+	±
Изопротеринол	$\beta_1 \beta_2$	++++	++++	-

Селективность симпатомиметических препаратов



Bailey JM, et al. *Adult Cardiac Surgery*. 1997:225-254.
Levy JH. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993;7(suppl):46-51.

Эпинефрин (адреналин)

Прямой мощный β - и слабый α -адреностимулятор

- α -адренергический эффект вызывает венозную вазоконстрикцию, а β -2 обуславливает вазодилатацию

↑ АДсист, ↑ АДдиаст! ЧСС

- В малых дозах (30-60 нг/кг/мин) β 1-адренорецепторы,
В больших дозах (90 нг/кг/мин и выше) α -
адренорецепторы

Используется, в первую очередь, для вазопрессорной поддержки при тяжелой гипотонии. Снижает органную перфузию, вызывает

Дозозависимые эффекты адреналина

Доза (мкг/кг/мин)	Активация рецепторов	Гемодинамичес кие эффекты
0.02-0.08	Главным образом β_1 и β_2	Увеличение СВ Умеренная вазодилатация
0.1-2.0	β_1 и α_1	Увеличение СВ Увеличение ОПСС
> 2.0	Главным образом α_1	Увеличение ОПСС Может снижаться СВ за счет увеличения постнагрузки

Дозировк

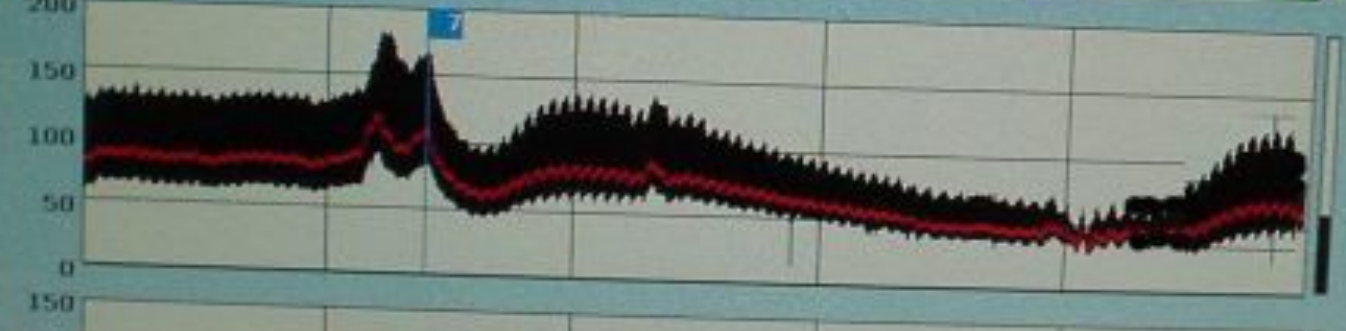
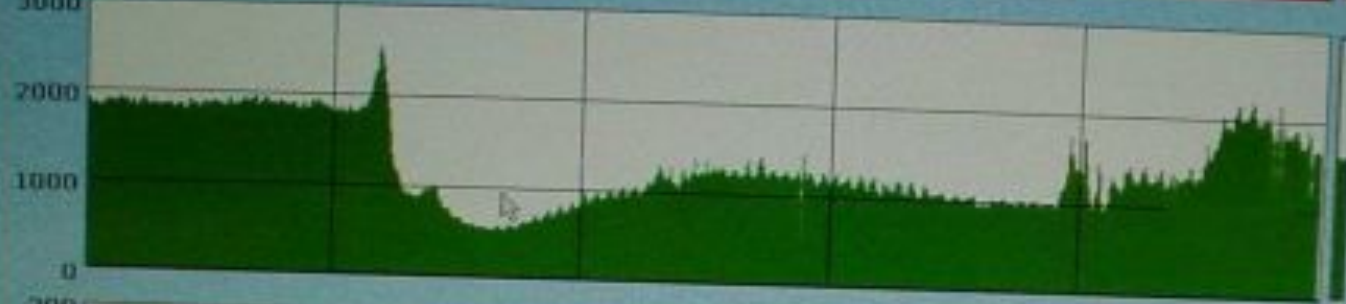
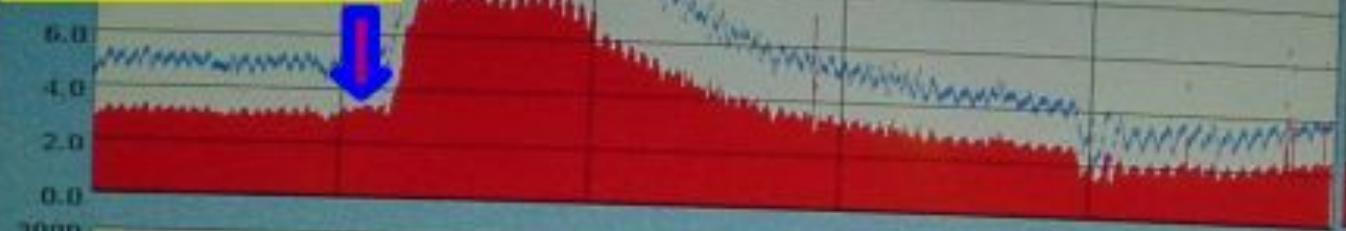
Минимальная - **а** 0,01 мкг/кг/мин,

Максимальная - 0,3 мкг/кг/мин.

Снижение инотропной поддержки
рекомендуется не более
0,01 – 0,02 мг/кг/мин в час.

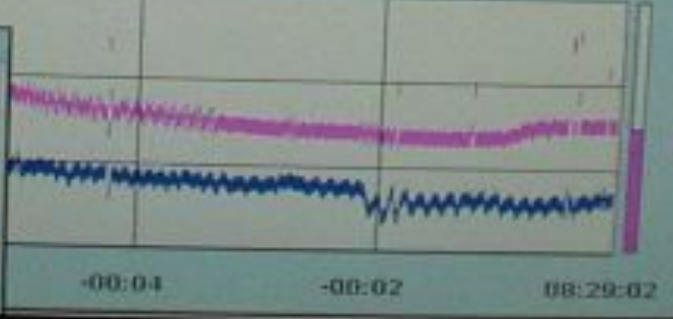
Болюс по 25-50 мкг

Adrenaline



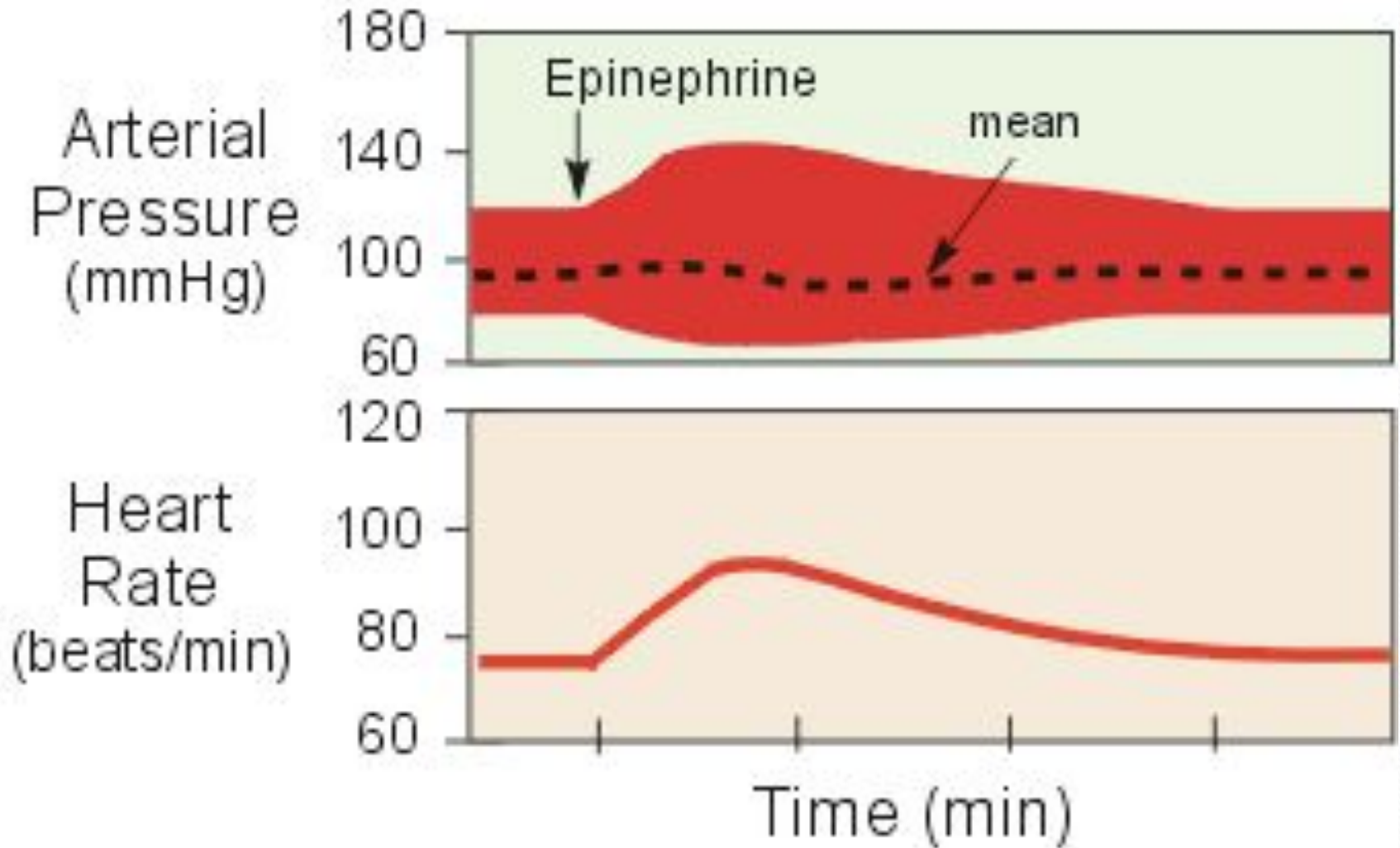
Blood Pressure waveform

Systolic	89
Mean	63
Diastolic	51
SV var	20.4%



DO2I 503 $\text{ml min}^{-1} \text{m}^{-2}$
CI 2.4 $\text{l min}^{-1} \text{m}^{-2}$
CO 4.3 l min^{-1}
SVRI [RAP = 12] 1700 $\text{dyn s cm}^{-5} \text{m}^2$
SVR 950 dyn s cm^{-5}
MAP 63 mm Hg
SVI 31 ml m^{-2}
HR 79 min^{-1}

Adrenaline



Норэпинефрин

(норадреналин)

- Прямой мощный стимулятор α -адренорецепторов и слабый β_1 -адренорецепторов
- Благодаря α -адренергическому эффекту вызывает констрикцию вен и артерий
- Повышает систолическое и диастолическое давление, постнагрузку на левый желудочек, венозный возврат
- β_1 -адреностимуляция проявляется положительным инотропным эффектом, увеличением СВ, что приводит через барорефлекс к увеличению вазоконстрикции
- **Коронарный кровоток увеличивается вследствие дилатации коронарных сосудов и нормализации сниженного диастолического давления**
- ЧСС не меняется или уменьшается.

Дозировк

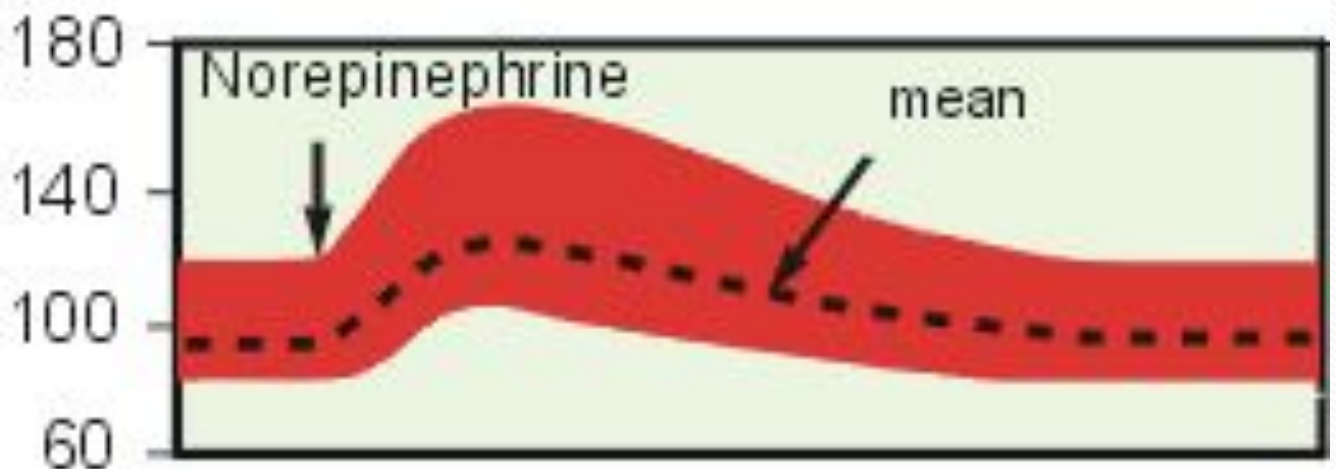
- Минимальная доза - 0,01 мкг/кг/мин,
Максимальная - 0,3 мкг/кг/мин.

Более 0,3 мкг/кг/мин ведет к значительному увеличению периферического и легочно-сосудистого сопротивления и снижению сердечного выброса.

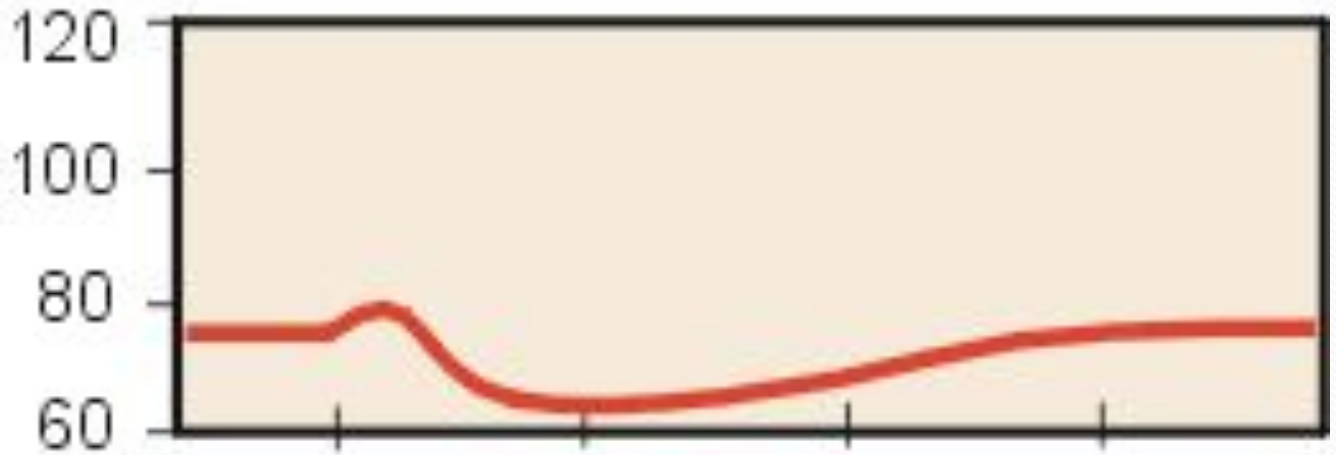
- Постоянную инфузию проводят в центральную вену (*при введении в периферическую вену - опасность ишемии и некрозов*)
- Снижение инотропной поддержки рекомендуется не более 0,01 – 0,02 мг/кг/мин в час.

Болюс: 25- 50 мкг

Arterial Pressure (mmHg)



Heart Rate (beats/min)



Time (min)

Фенилэфрин

(мезатон)



Альфа-агонист

Дозировка

- Минимальная доза - 0,1 мкг/кг/мин, максимальная – 3,0 мкг/кг/мин.
- Постоянную инфузию проводят в центральную вену (при введении в периферическую вену - опасность ишемии и некрозов).

Болюс: 25 - 100 мкг

Параметры гемодинамики при инфузии мезатона и норадреналина

Препарат	Доза, мг/кг/мин	сАД, мм рт.ст.	дАД,, мм рт.ст.	СИ, л/мин /м ²	рvO ₂ , мм рт.ст.	НvO ₂ v, %	Почасовой диурез, мл/мин
МЕЗАТОН	1500	106	67	2,3	36	63	70
НОРАДРЕНАЛИН	248	110	70	3,1	41	71	127
%	 -83%	 4%	 4%	 26%	 10%	 11%	 45%

Профессор Еременко А. А. Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва. Доклад на симпозиуме «Актуальные проблемы кардиоанестезиологии» в рамках Всероссийского конгресса анестезиологов и реаниматологов и XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, СПб., 23-26 сентября 2008 г.

Допамин (дофамин)

- оказывает непрямоe α - и β -адреномиметическое действие
- способствует выбросу норадреналина
- стимулирует дофаминергические рецепторы почек и кишечника.

Дозировк

(оказывает различные эффекты в зависимости от скорости введения)

- Максимальная эффективная доза: 10-12 мкг/кг/мин.
- 2-5 мкг/кг/мин - **преобладает дофаминергическая вазодилатация:** расширяет мезентериальные и почечные сосуды без увеличения ЧСС и артериального давления
- 5-10 мкг/кг/мин - **преобладает β_1 -стимуляция:** выраженный инотропный эффект, мягкая вазодилатация вследствие стимуляции β_2 адренорецепторов
умеренная тахикардия
- 10-20 мкг/кг/мин: **дальнейшее усиление инотропного эффекта, выраженная тахикардия**
- более 20 мкг/кг/мин - **преобладает α -адреностимуляция** резкая тахикардия с угрозой тахиаритмий, сужение вен и ухудшение перфузии тканей.

При снижении инотропной поддержки рекомендуется уменьшение дозы не более 1,0– 2,0 мг/кг/мин в час.

Добутамин

**Синтетический β_1
кардиоспецифический катехоламин**

***Оказывает сильное инотропное
влияние на сердечную мышцу.***

Эффекты

- Действует непосредственно на рецепторы практически не влияет на адренорецепторы сосудов
- Мало влияет на автоматизм желудочков, меньше по сравнению с другими катехоламинами риск развития аритмий
- Не вызывает расширения сосудов почек
- В связи с инотропным эффектом увеличивается коронарный кровоток
- снижает ОПСС и ДЗЛК;
- минимально увеличивает потребность миокарда в кислороде.

Дозировк

*(несовместим **α** щелочными растворами и β-адреноблокаторами)*

- начальная доза - 2,5 мкг/кг/мин
- максимальная - 40 мкг/кг/мин
- снижение дозы 1,6 – 2,6 мг/кг/мин в час

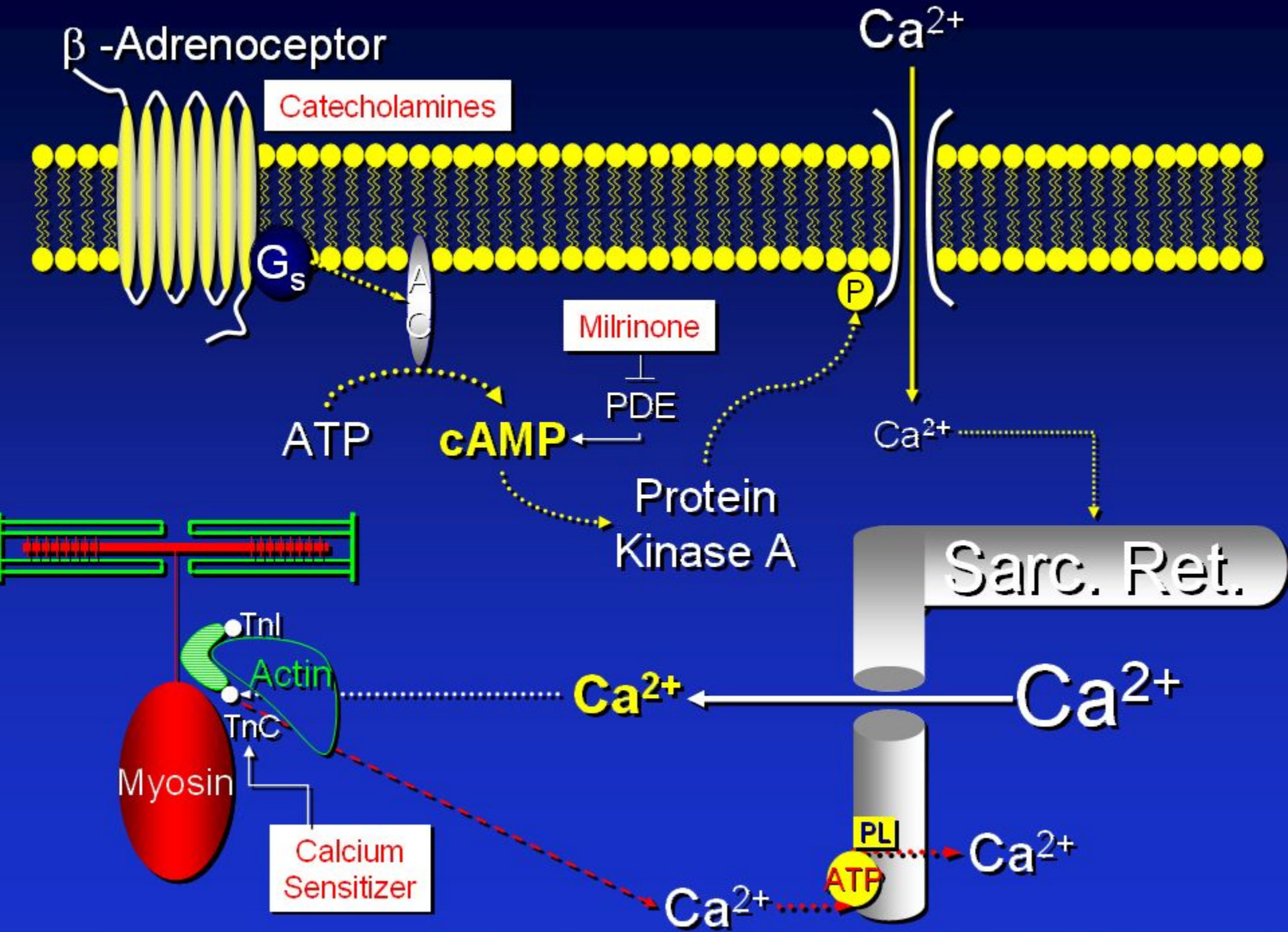
Ингибиторы

фосфодиэстеразы-III

- увеличивают УО
- увеличивают МО
- снижают ОПСС
- снижают ДЗЛК
- снижают потребность миокарда в кислороде.

Показани

- профилактика сердечной недостаточности при отключении от АИК у больных с исходно сниженной функцией миокарда
- лечение недостаточности правого желудочка, особенно на фоне ЛГ
- улучшение кровотока по внутренней грудной артерии при операциях реваскуляризации миокарда
- тяжёлая сердечная недостаточность, когда снижена чувствительность β -адренорецепторов
- при коррекции гипертензии у больных со сниженной сократительной функцией миокарда



Левосимендан

Механизмы действия

Увеличивает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к Ca^{++}



Избирательно связывается насыщенным кальцием тропонином С
стабилизация его конформации продлевается взаимодействие миозина с актином
усиление мышечного сокращения

- Влияние обратимо – в диастолу он диссоциирует с сердечного тропонина С и не нарушает расслабление миокарда.
- Открывает АТФ-зависимые калиевые каналы гладкой мускулатуры сосудистой стенки

вазоплегия вен, артерий, коронарных сосудов

- Не увеличивает потребность миокарда в кислороде т.к. не приводит к увеличению содержания цАМФ и поступления кальция в клетку, не влияет на миозиновую АТФ-азу.

Принципы применения кардиотропных и вазоактивных препаратов в интенсивной терапии:

1. Максимально раннее использование
1. Обязательное использование мониторинга (инвазивного и/или неинвазивного) центральной гемодинамики
1. Использование препаратов, максимально эффективных в минимальных дозах
1. Ведение препаратов только с помощью специальных устройств (дозаторов, перфузоров) или капельно в большом разведении (требуется очень точная дозировка)
1. Введение препаратов только в центральные вены
1. Сочетанное применение препаратов с положительным инотропным и вазодилатирующим действием
1. До и по мере использования препаратов необходимо устранить гиповолемию, электролитные нарушения, нарушения КОС, гипоксемию и гипертермию.

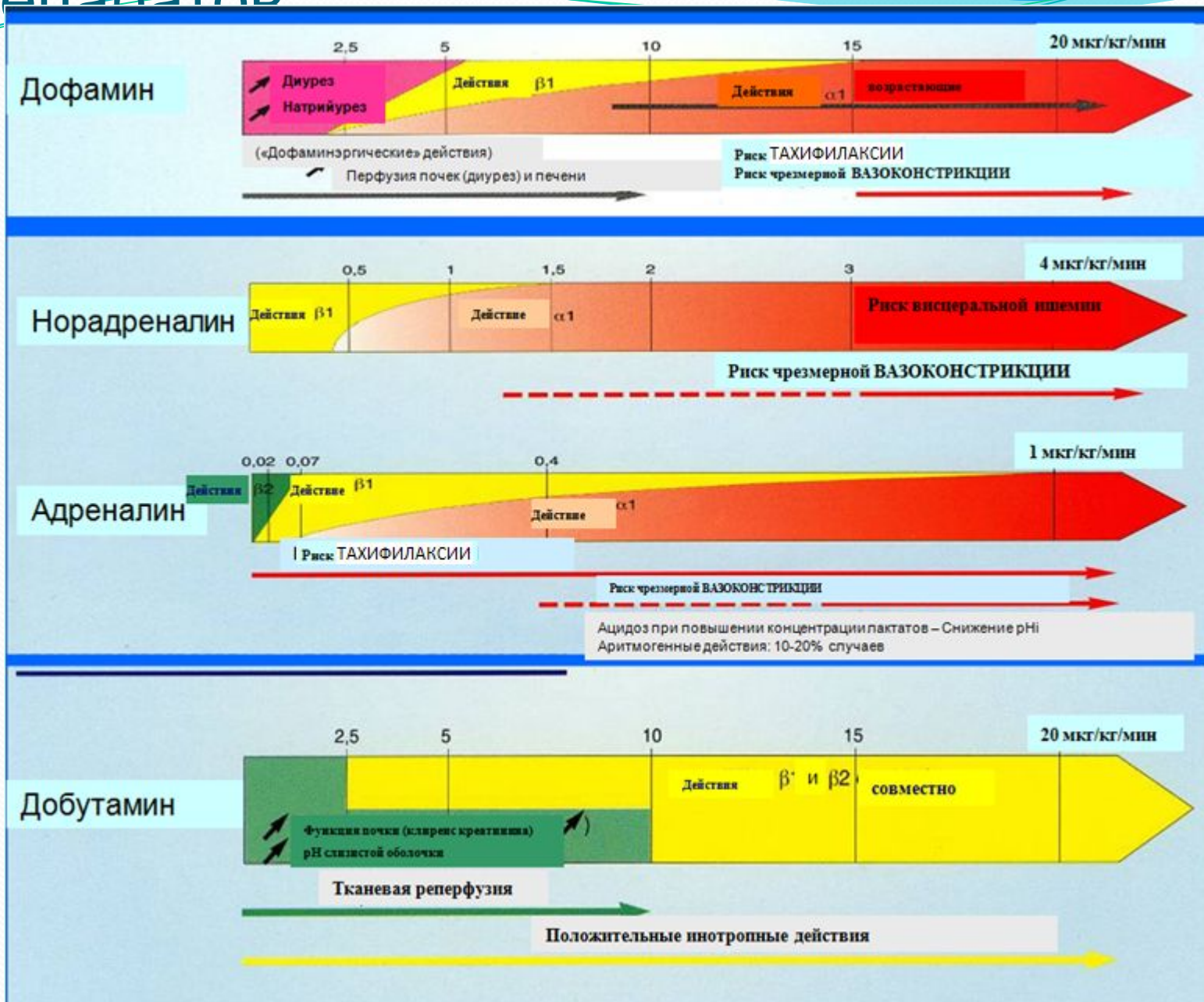
симпатомиметической терапии

- Аритмии
- Повышение системного и легочного сопротивления
- Миокардиальная ишемия
- Электролитные нарушения
- Гипергликемия

Взаимодействие препаратов

- Взаимодействие между агонистами β -АР ингибиторами фосфодиэстераз синергично.
- Взаимодействие между солями кальция и агонистами β -АР антагонистично.
- Взаимодействие между добутамином и адреналином может быть антагонистично.

Сравнительная характеристика препаратов





Сердечные гликозиды

- Ингибирует Na-K АТФазу, \uparrow внутриклеточный Na, \uparrow Ca через механизм Na-Ca обмена
- Отмена дигоксина приводит к снижению толерантности к физической нагрузке и падению ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН
- Медленное начало действия, малая терапевтическая
- Слабый инотропный агент



Сердечные гликозиды - средства, действующие на ионные насосы сарколемных каналов

- укорочение и усиление систолы (прямое действие на сердце)
- удлинение диастолы → снижение ЧСС

улучшение притока крови к желудочкам и увеличение ударного объема

Сердечные ГЛИКОЗИДЫ

- Замедляют ритм сердца, повышая тонус центра блуждающих нервов (его не наблюдают после атропинизации), в результате возбуждения рефлексогенных сосудистых зон усиленной пульсовой волной.
- замедляют внутрисердечную проводимость в АВ-узле, по пучку Гиса, удлиняют промежуток между сокращениями предсердий и желудочков.

В условиях сердечной недостаточности все эти эффекты проявляются особенно ярко.

Проявления гликозидной интоксикации

- укорочение *QT* на ЭКГ
- вогнутое смещение книзу сегмента *ST*
- при сочетании с гипокалиемией увеличение зубца *U*
- появление аритмий и блокад (чаще АВ-блокады I степени, желудочковой экстрасистолии укороченные ритмы из АВ-соединения)

Лечение гликозидной

- Отмена препарата **ИНТОКСИКАЦИИ**
- Атропин (синусовая брадикардия, АВ-блокада)
- Ликвидация гипокалиемии (*уровень калия плазмы необходимо поддерживать на верхней границе нормы*)
- Унитиол 5% раствор 5-10 мл
- ВЭКС
- Антитела к дигоксину (дигибинд, дигиталис–антидот)

Симпатомиметики противопоказаны

Показани

- сердечная недостаточность
- фибрилляция предсердий

Насыщающая доза 0,75-1 мг внутривенно,
поддерживающая доза 0,125-0,25 мг/сут

Вазодилататоры

- нитраты
- миотропные спазмолитики
- альфа-адренолитики
- блокаторы кальциевых каналов
- ганглиоблокаторы
- симпатолитики
- ингибиторы АПФ
- ингибиторы фосфодиэстеразы.

С практической точки зрения целесообразно разделить препараты этой группы следующим образом:

- а)** средства, вызывающие преимущественно венозную вазодилатацию (нитроглицерин и его препараты);
- б)** средства, вызывающие преимущественно артериальную вазодилатацию (альфа-адренолитики - празозин, фентоламин, дроперидол; миотропные спазмолитики - гидралазин, миноксидил, дибазол, diazoxid; блокаторы кальциевых каналов - верапамил, нифедипин)
- в)** средства вызывающие сбалансированную венозную и артериальную вазодилатацию (нитропруссид натрия, ганглиоблокаторы, симпатолитики, ингибиторы АПФ, ингибиторы фосфодиэстеразы).

НИТРАТ

имеют прямое вазодилатирующее действие,
через специфический расслабляющий фактор вырабатываемый эндотелием

увеличивают просвет системных вен и артерий
вены имеют большее сродство к нитратам, чем артериолы

артериолярная вазодилатация
происходит при насыщении нитратами

дилатационный эффект вызывает существенное
повышение сердечного выброса.

быстрое развитие толерантности.

Дозировка

Стартовая доза для внутривенного введения **0,2 мкг/кг·мин** с постепенным увеличением до получения отчетливого влияния на гемодинамику.

Максимальная доза 8 мкг/кг/мин

Нитропруссид

Расслабляет гладкую мускулатуру как вен, так и артерий

натрия

уменьшаются ОПС и венозный возврат, увеличиваются коронарный кровоток и сердечный выброс на фоне снижения потребности миокарда в кислороде

- терапия тяжелого гипертонического криза
- терапия сердечной недостаточности.

Дозировка 0,2 - 10 мкг/кг/мин.

(увеличивать и уменьшать постепенно - возможен феномен рикошета)

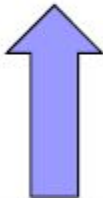


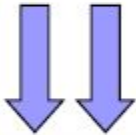
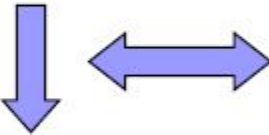
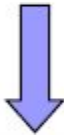
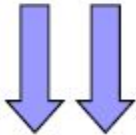

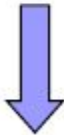
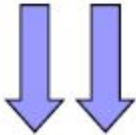

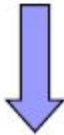
Антагонисты кальция

Происходит блокада высокопороговых потенциалзависимых каналов Ca^{++} , уменьшается способность миофибрилл развивать механическое напряжение

Место в терапии:

- Коррекция гипертензии во время операции и в п/о периоде, при пробуждении и экстубации больного - *верапамил, нифедипин, нимодипин*
- Устранение спазма коронарных артерий - *нифедипин (адалат)*
- коррекция суправентрикулярных нарушений ритма - *верапамил, дилтиазем.*

Действие антагонистов Ca^{++} на ССС

Действие	Верапамил	Нифедипин	Дилтиазем
Периферическая вазодилатация			
Сократимость миокарда			
АВ узел			
Синусовый узел			

Схемы лечения

Препарат	Схема лечения
Дилтиазем	в/в 0,075-0,15 мг/кг, повторно через 30 мин при необходимости, 2,8-14 мкг/кг*мин внутри 30-60 мг 3-4 раза в день
Нифедипин	в/в от 0,35-0,7 до 3-5 мкг/кг*мин п/язык 10-20 мг, внутри 10-40 мг 3-4 раза в день
Нимодипин	в/в от 0,35-0,7 до 3-5 мкг/кг*мин внутри 30-60 мг 4 раза в день
Верапамил	в/в 0,075-0,15 мг/кг, повторно через 30 мин при необходимости внутри 80-160 мг 3 раза в день

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженная артериальная гипотензия (АДс ниже 90 мм рт. ст.)
- синдром слабости синусного узла
- острый период инфаркта миокарда
- кардиогенный шок
- сердечная недостаточность
- AV блокада различной степени
- выраженная брадикардия
- **WPW-синдром для группы нифедипина**
- выраженная тахикардия
- аортальный и субаортальный стеноз

Дроперидол

- нейролептик группы производных бутирофенона.

Вазодилатирующие свойства препарата обусловлены его способностью вызывать умеренную блокаду альфа-аренорецепторов.

Это оказывается чрезвычайно полезным при лечении травматического и ожогового шока, поскольку способствует улучшению микроциркуляции. В этом случае дроперидол вводится в/м или в/в по 5 мг каждые 4 - 6 ч на фоне восполненного ОЦК.

Клофелин

является антигипертензивным средством, действие которого связано с характерным влиянием на нейрогенную регуляцию сосудистого тонуса.

Является α -адреномиметиком с α -адреноблокирующим свойством.

Стимулирует периферические α_1 -адренорецепторы с последующей их блокадой. Оказывает кратковременное прессорное воздействие.

Проникая через гематоэнцефалический барьер стимулирует α_2 -адренорецепторы сосудодвигательных центров, уменьшает поток симпатических импульсов из ЦНС и снижает высвобождение норадреналина из нервных окончаний.

Оксид азота

используют как селективный вазодилататор для лечения **стойкой легочной гипертензии и выраженной правожелудочковой недостаточности.**

При назначении в виде ингаляции **NO** снижает **легочное** сосудистое сопротивление и не влияет на тонус гладкой мускулатуры сосудов большого круга кровообращения, т.к. молекула **NO** быстро разрушается и при обычной дозировке не попадает в системный кровоток.

Спасибо за внимание

