

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 ( *$\alpha$ -адреномиметики*),
- в) за счет активации аденилатциклазы и накопления цАМФ, способствующего усилению тока кальция через ионные каналы ( *$\beta$ -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

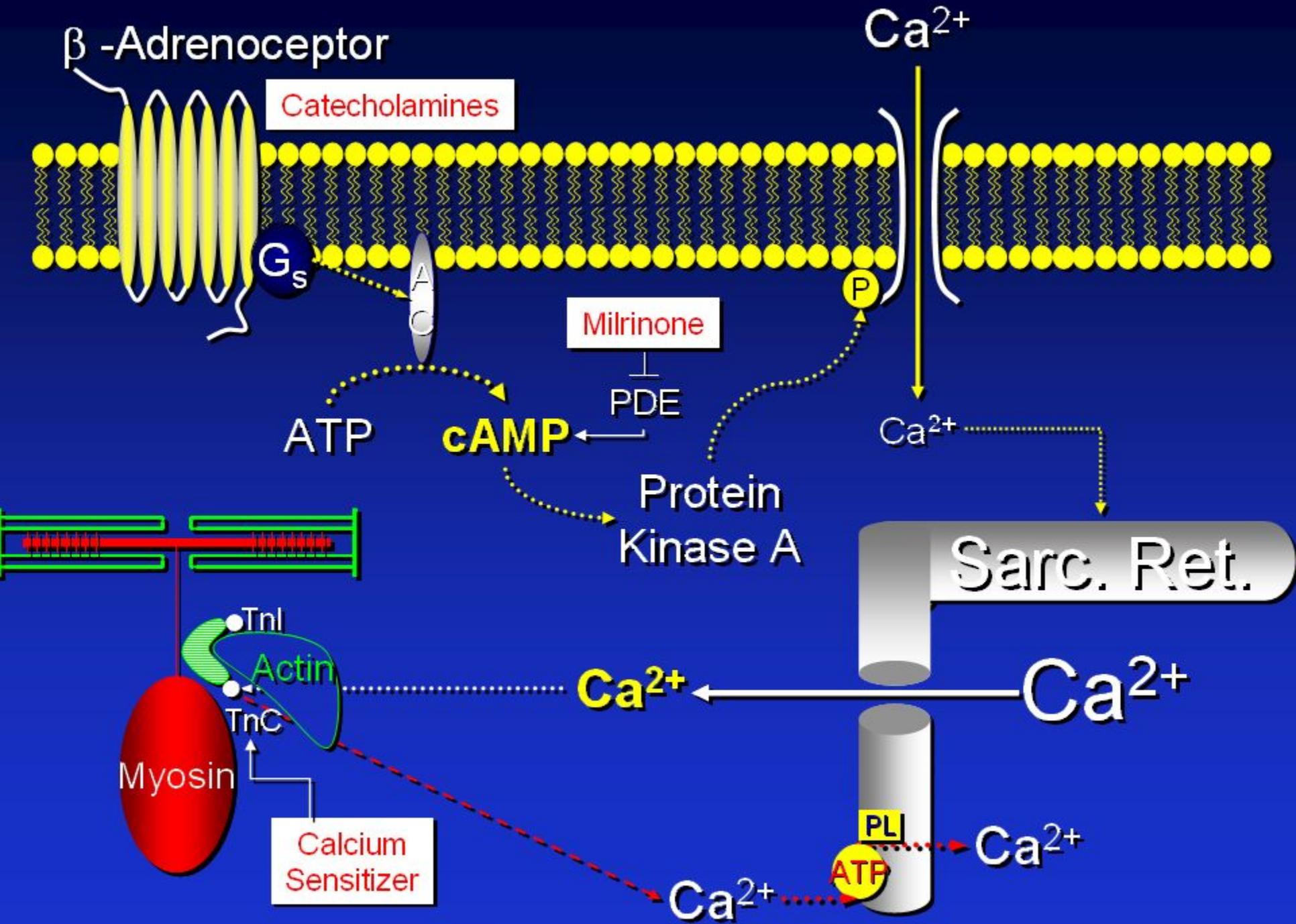
## 2. Не зависящие от цАМФ (cAMP – independent agents)

2.1 Сердечные гликозиды (ДИГОКСИН)

2.2 Соли кальция

2.3 Сенситизаторы кальция (ЛЕВОСИМЕНДАН)

2.4 Трийодтиронин (Т3)



# Адренорецепторы

Вид рецептора	Локализация	Эффект
$\alpha_1$	Миокард Артериолы	Повышение сократимости Вазоконстрикция
$\alpha_2$	Артериолы	Вазоконстрикция
$\beta_1$	Миокард Синусовый узел Проводящая система	Повышение сократимости Повышение ЧСС Повышение проводимости
$\beta_2$	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.**

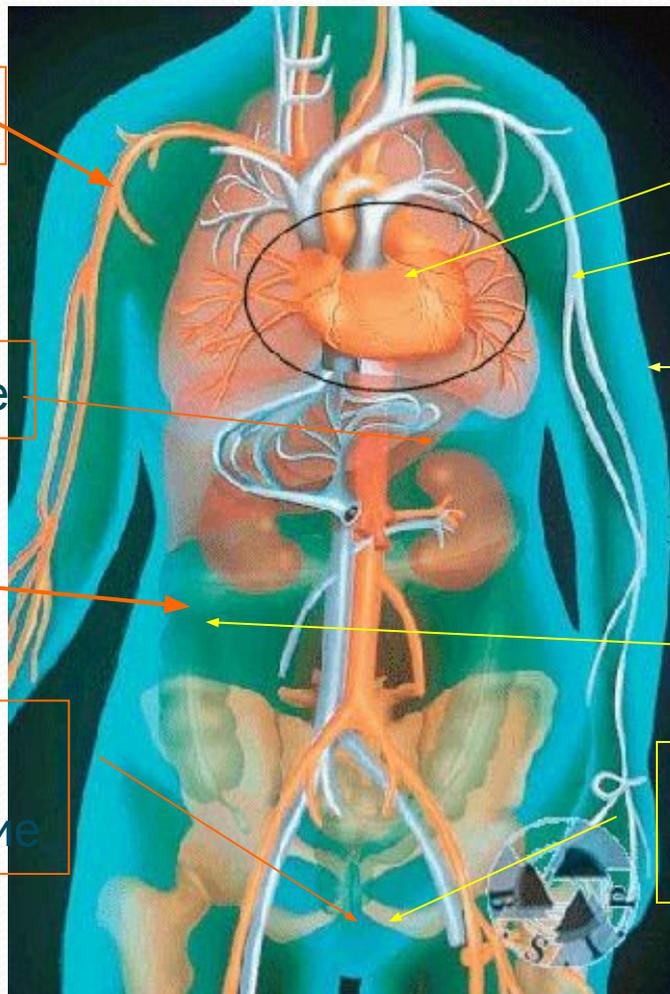
## **В2- адренергические рецепторы**

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

# Эффекты рецепторов

## Рецепторы $\alpha$

## Рецепторы $\beta$



вазоконстрикция

Селезенка : сжатие

Расслабление

Матка : сжатие

Мочеточник : сжатие

Возбуждение

вазодилатация

Скелетная  
мышца :   
сжатие

Расслабление

Матка : расслабление

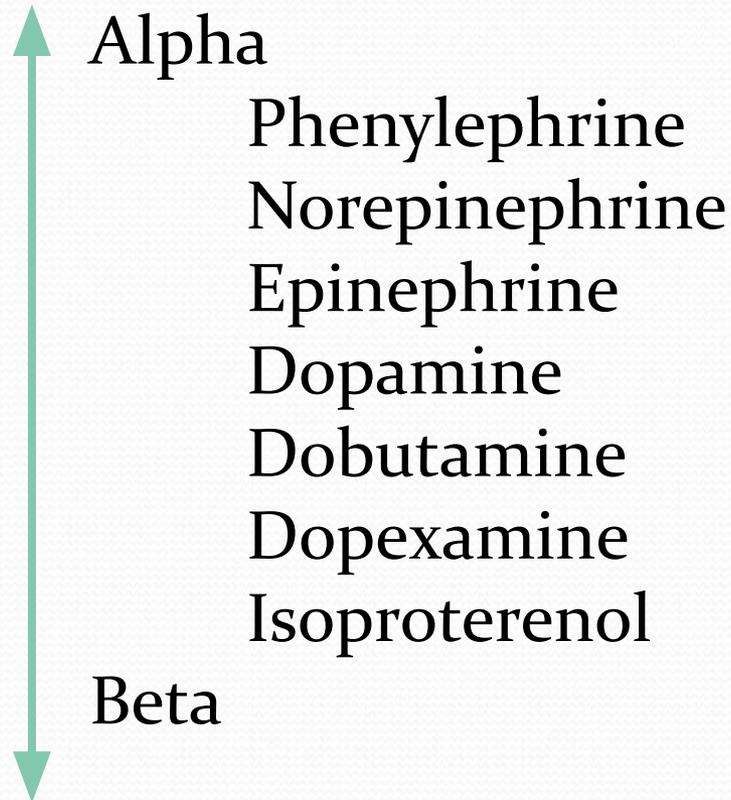
Мочеточник : расслабление



# 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. ( $\beta_2$ )	+++	++	+
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  $\beta$  - и слабый  $\alpha$  -адреностимулятор

- $\alpha$ -адренергический эффект вызывает венозную вазоконстрикцию, а  $\beta$ -2 обуславливает вазодилатацию

↑ АДсист, ↑ АДдиаст! ЧСС

- В малых дозах (30-60 нг/кг/мин)  $\beta$  1-адренорецепторы,  
В больших дозах (90 нг/кг/мин и выше)  $\alpha$  -  
**адренорецепторы**

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

# Дозозависимые эффекты адреналина

<b>Доза (мкг/кг/мин)</b>	<b>Активация рецепторов</b>	<b>Гемодинамичес- кие эффекты</b>
0.02-0.08	Главным образом $\beta_1$ и $\beta_2$	Увеличение СВ Умеренная вазодилатация
0.1-2.0	$\beta_1$ и $\alpha_1$	Увеличение СВ Увеличение ОПСС
> 2.0	Главным образом $\alpha_1$	Увеличение ОПСС Может снижаться СВ за счет увеличения постнагрузки

# Дозировк

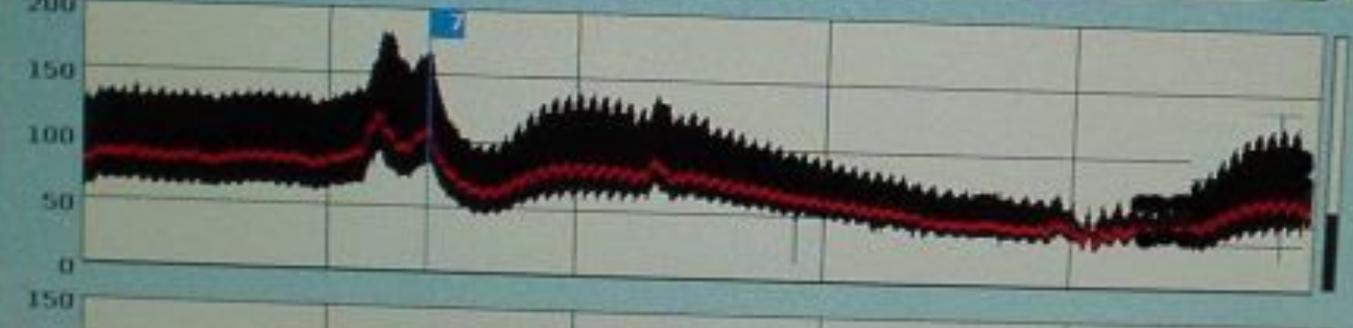
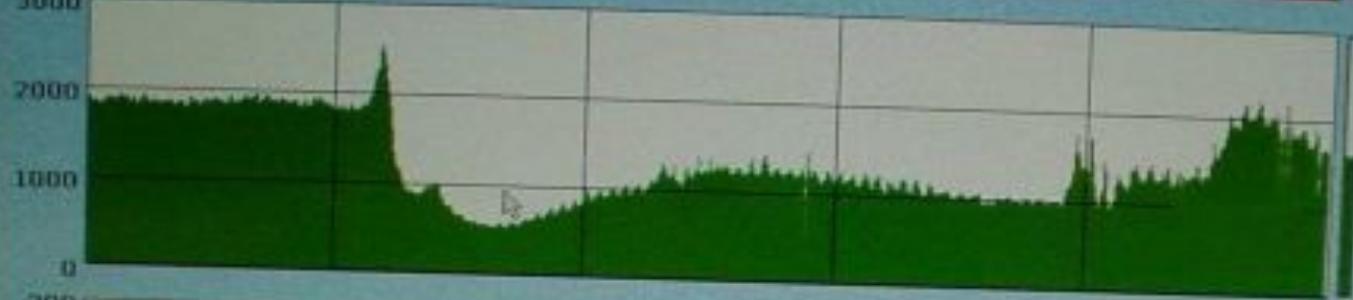
Минимальная - **а** 0,01 мкг/кг/мин,

Максимальная - 0,3 мкг/кг/мин.

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

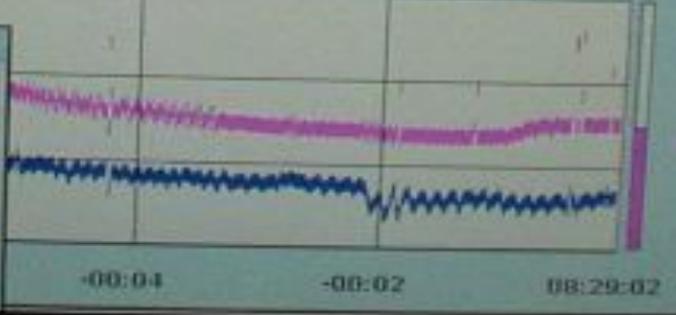
Болюс по 25-50 мкг

**Adrenaline**



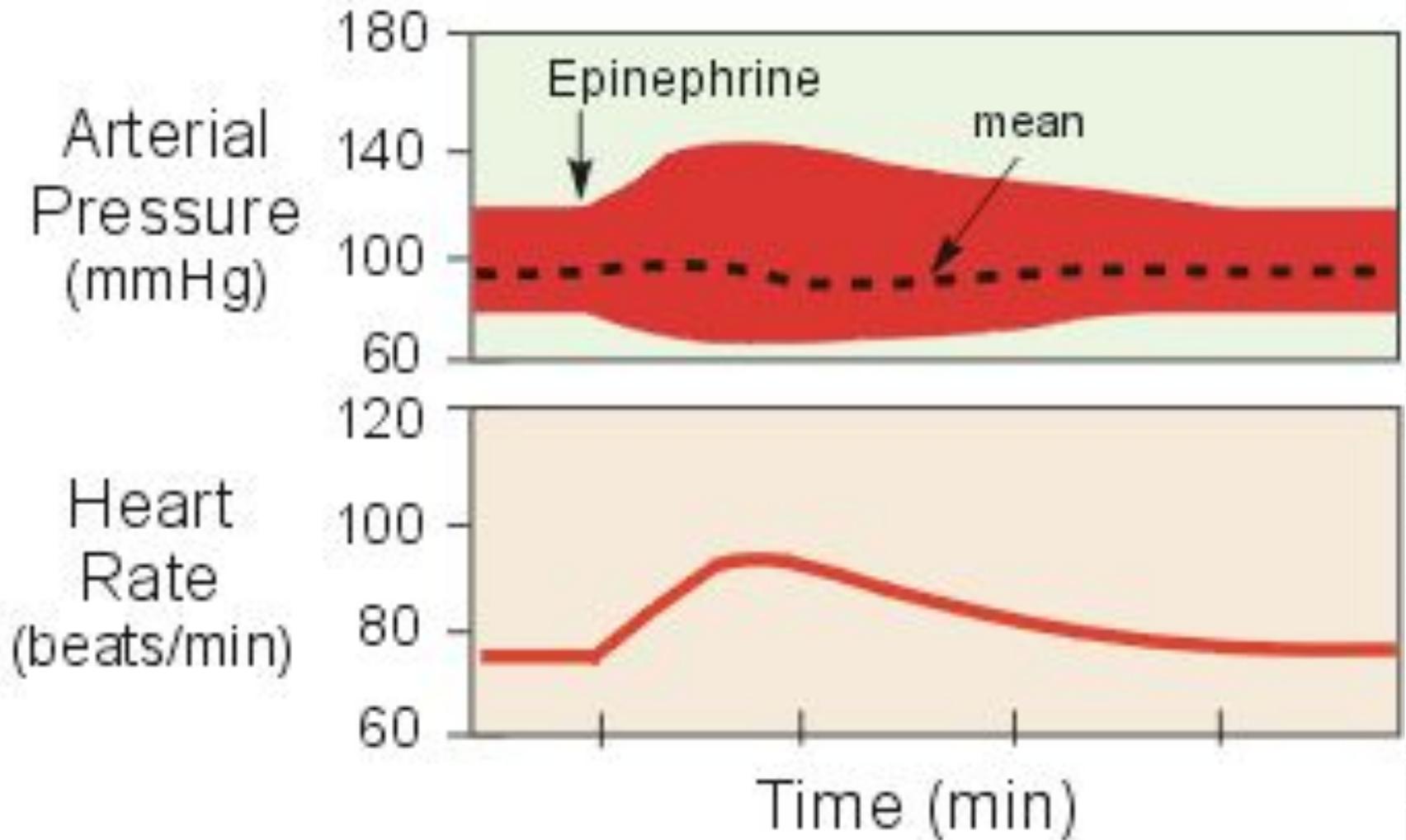
Blood Pressure waveform

Systolic	89
Mean	63
Diastolic	51
SV var	20.4%



DO2I **503**  
 ml min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>  
 CI **2.4**  
 l min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>  
 CO **4.3**  
 l min<sup>-1</sup>  
 SVRI [RAP = 12] **1700**  
 dyn s cm<sup>-5</sup> m<sup>2</sup>  
 SVR **950**  
 dyn s cm<sup>-5</sup>  
 MAP **63**  
 mm Hg  
 SVI **31**  
 ml m<sup>-2</sup>  
 HR **79**  
 min<sup>-1</sup>

# Adrenaline



# Норэпинефрин

- Прямой мощный стимулятор  $\alpha$ -адренорецепторов и слабый  $\beta_1$ -адренорецепторов
- Благодаря  $\alpha$ -адренергическому эффекту вызывает констрикцию вен и артерий
- Повышает систолическое и диастолическое давление, постнагрузку на левый желудочек, венозный возврат
- $\beta_1$ -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

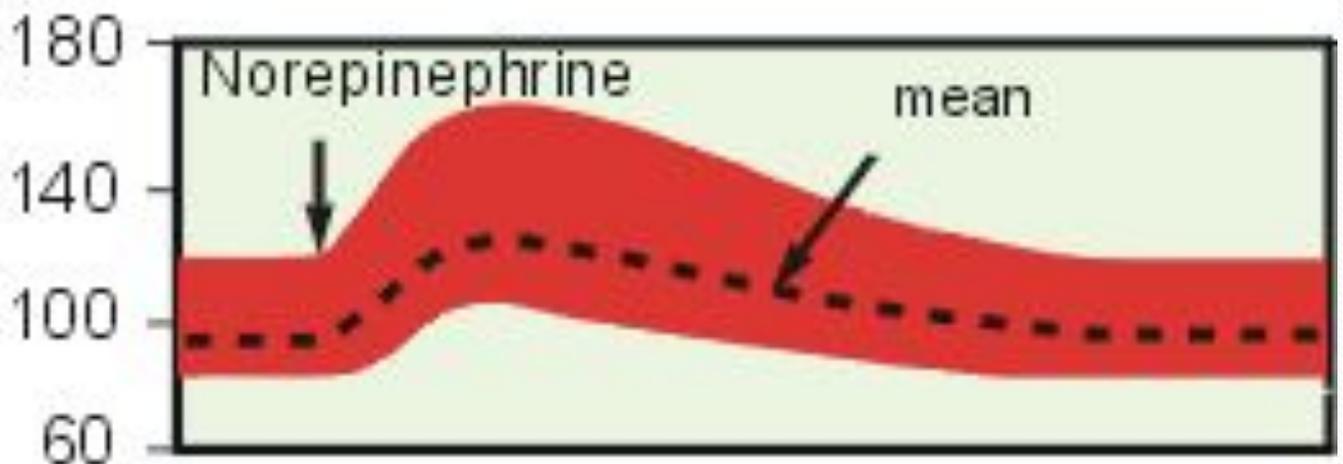
- Минимальная доза - 0,01 мкг/кг/мин,  
Максимальная - 0,3 мкг/кг/мин.

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

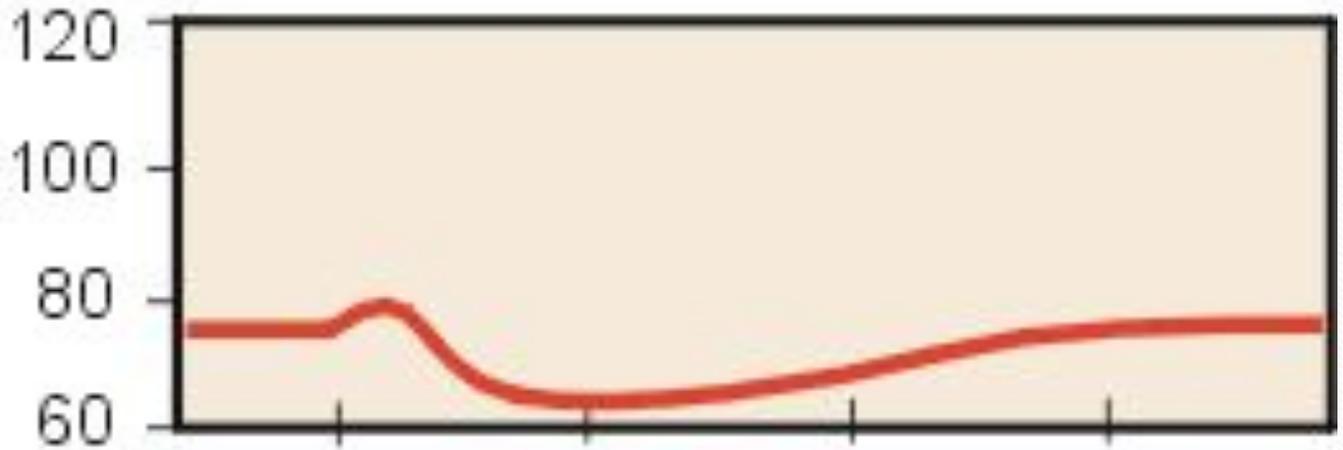
- Постоянную инфузию проводят в центральную вену (*при введении в периферическую вену - опасность ишемии и некрозов*)
- Снижение инотропной поддержки рекомендуется не более 0,01 – 0,02 мг/кг/мин в час.

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 <sup>2</sup>	рvO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	НvO <sub>2</sub> v, %	Почасовой диурез, мл/мин
МЕЗАТОН	1500	106	67	2,3	36	63	70
<b>НОРАДРЕНАЛИН</b>	<b>248</b>	<b>110</b>	<b>70</b>	<b>3,1</b>	<b>41</b>	<b>71</b>	<b>127</b>
%	 -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  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреномиметическое действие
- способствует выбросу норадреналина
- стимулирует дофаминергические рецепторы почек и кишечника.

# Дозировк

(оказывает различные эффекты в зависимости от скорости  
**а** 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  $\beta_1$ -стимуляция**: выраженный инотропный эффект, мягкая вазодилатация вследствие стимуляции  $\beta_2$  адренорецепторов  
умеренная тахикардия
- 10-20 мкг/кг/мин: **дальнейшее усиление инотропного эффекта, выраженная тахикардия**
- более 20 мкг/кг/мин - **преобладает  $\alpha$ -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  $\beta_1$   
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 с **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

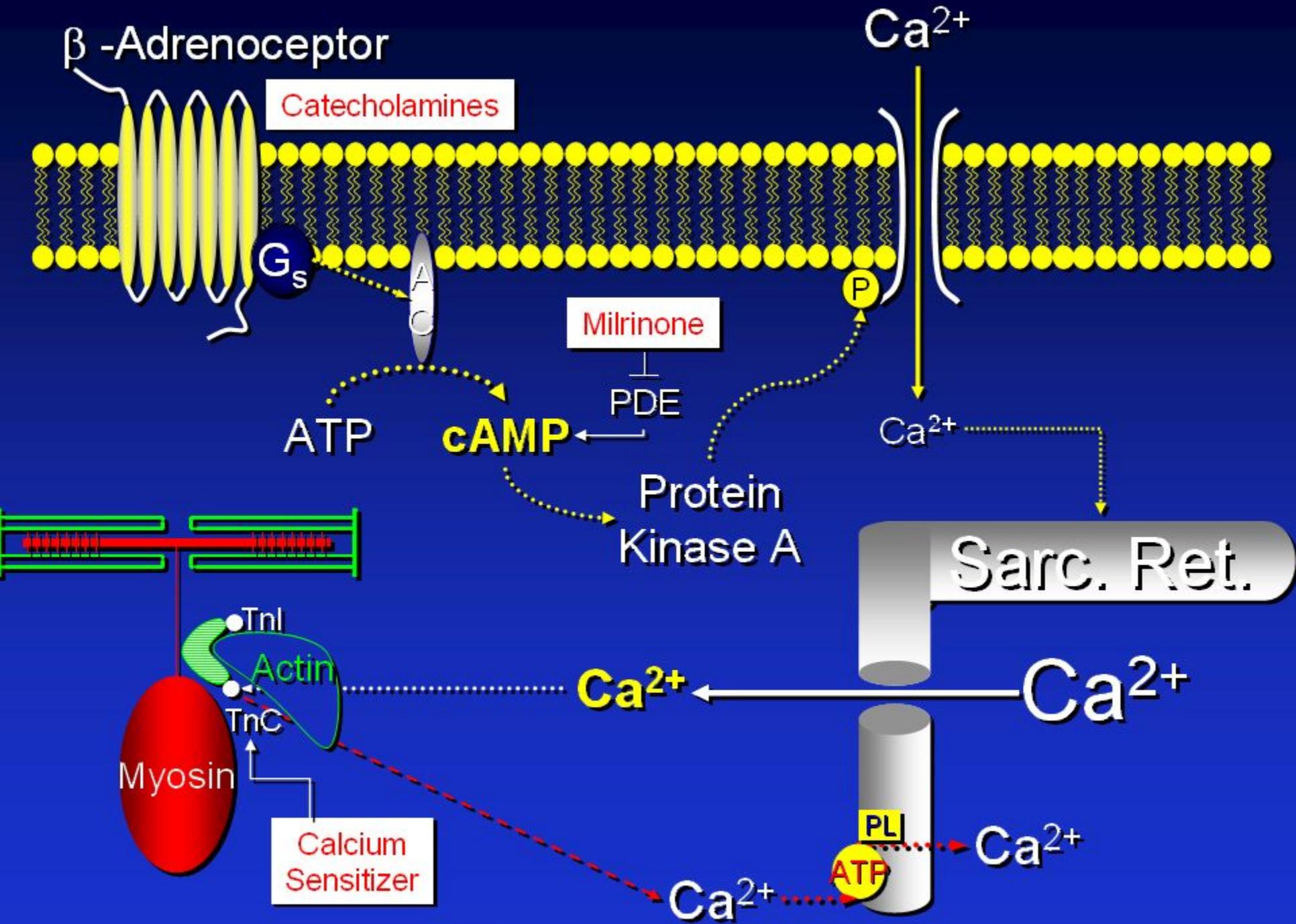
# Ингибиторы

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  $\beta$ -адренорецепторов
- при коррекции гипертензии у больных со сниженной сократительной функцией миокарда



# Левосимендан

## Механизмы действия

Увеличивает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к  $\text{Ca}^{++}$

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

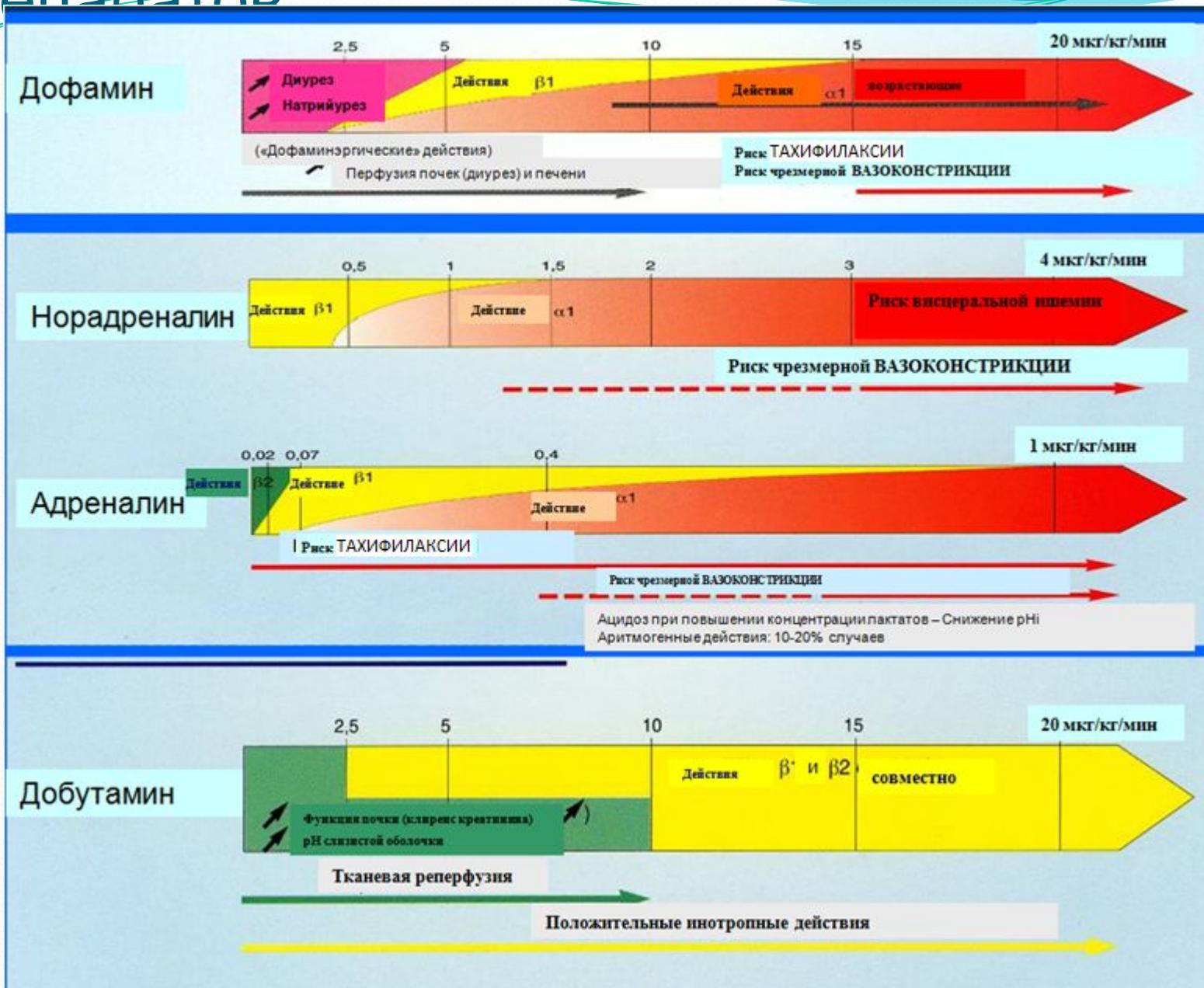
# СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ терапии

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

# Взаимодействие препаратов

- Взаимодействие между агонистами  $\beta$ -АР ингибиторами фосфодиэстераз синергично.
- Взаимодействие между солями кальция и агонистами  $\beta$ -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

## **ИНТОКСИКАЦИИ**

- Отмена препаратов
- 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)*

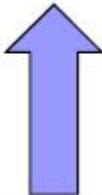
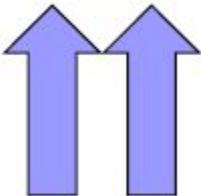
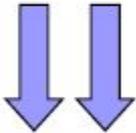
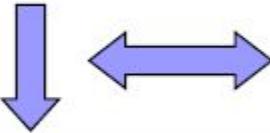
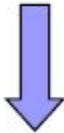
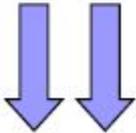
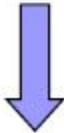
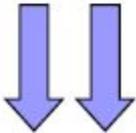
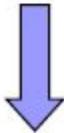
# Антагонисты кальция

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  $\alpha$ -адреномиметиком с  $\alpha$ -адреноблокирующим свойством.

Стимулирует периферические  $\alpha_1$ -адренорецепторы с последующей их блокадой. Оказывает кратковременное прессорное воздействие.

Проникая через гематоэнцефалический барьер стимулирует  $\alpha_2$ -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

