



Ассоциация детских  
анестезиологов-реаниматологов России  
Russian Pediatric Anesthesiologists and  
Reanimatologists Association

# **ИНОТРОПНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ**

**Ю.С. Александрович**

**Зав. кафедрой анестезиологии-  
реаниматологии и неотложной  
педиатрии ФП и ДПО ГПМУ,  
Санкт-Петербург**

## Current use of inotropes in circulatory shock

Thomas W L Scheeren et al.,

- ❑ Опрос (ESICM) 839 врачей из 82 стран.
- ❑ Добутамин был инотропом первой линии у пациентов в критическом состоянии с острой сердечной недостаточностью для 84% респондентов.
- ❑ Две трети респондентов (66%) заявили, что использовали инотропы при стойких клинических признаках гипоперфузии или стойкой гиперлактатемии, несмотря на предполагаемое адекватное применение инфузии и вазопрессоров, с (44%) или без (22%) наличия низкой фракции выброса левого желудочка.
- ❑ Почти половина (44%) респондентов указали, что адекватный сердечный выброс является целью инотропной поддержки.

## Current use of inotropes in circulatory shock

Thomas W L Scheeren et al.,

- Эксперты согласовали 11 убедительных рекомендаций.
- Рекомендации включают **показания** для инотропных препаратов (септический и кардиогенный шок), **выбор лекарств** (добутамин, но не дофамин), **триггеры** (низкий сердечный выброс и клинические признаки гипоперфузии) и **цели** (адекватный сердечный выброс) и **критерии отмены** (побочные эффекты и клиническое улучшение).

## **Vasopressors and inotropes: use in paediatrics**

Arch Cardiol Mex. 2018 Jan - Mar;88(1):39-50.

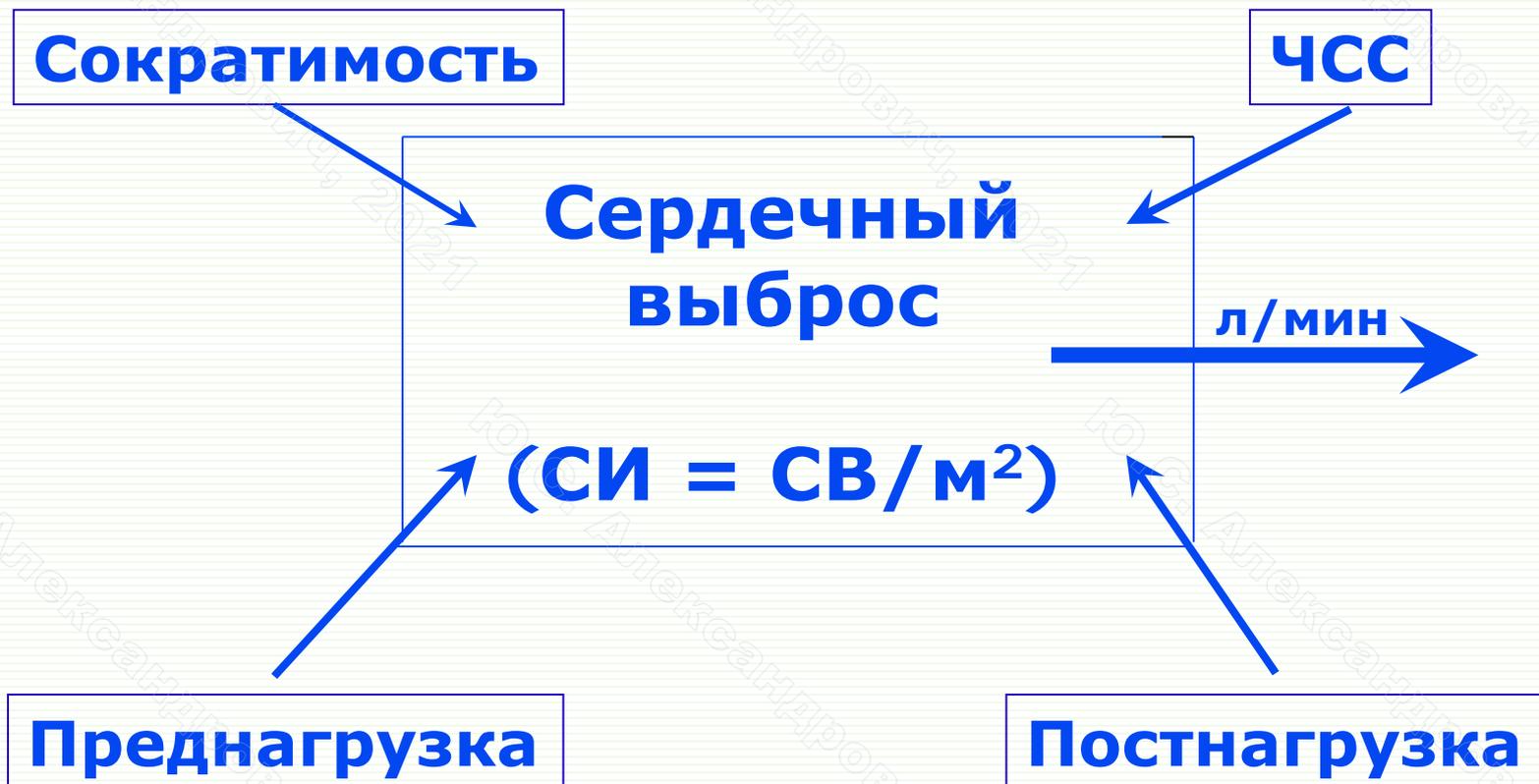
ССС — динамическая система, обеспечивающая адекватную доставку кислорода, питательных веществ и гормонов в ткани, которые необходимы для метаболизма клеток.

Она также синтезирует и модифицирует vasoактивные компоненты, которые регулируют сосудистый тонус и функцию миокарда.

Однако, их использование и злоупотребление приносят вредные эффекты, повышают смертность и связаны с аритмиями.

Увеличение потребления кислорода миокардом приводит к ишемии, поэтому необходимо знать механизм действия и показания для этих препаратов, чтобы минимизировать их вредные последствия.

# Параметры, влияющие на СВ



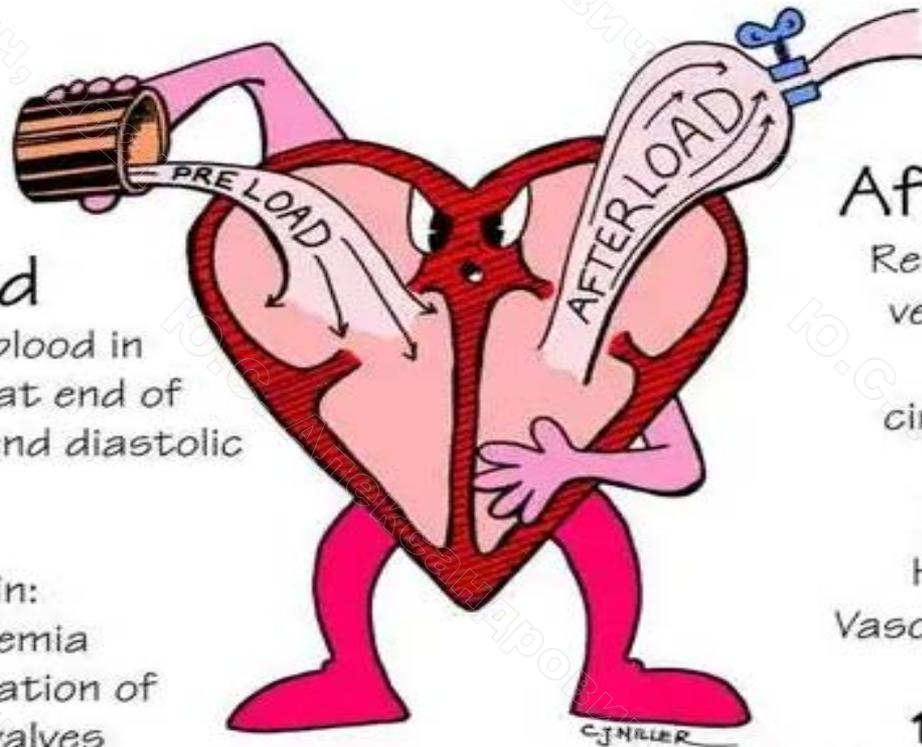
# ПРЕДНАГРУЗКА И ПОСТНАГРУЗКА

## Preload

Volume of blood in ventricles at end of diastole (end diastolic pressure)

Increased in:

- Hypervolemia
- Regurgitation of cardiac valves
- Heart Failure



## Afterload

Resistance left ventricle must overcome to circulate blood

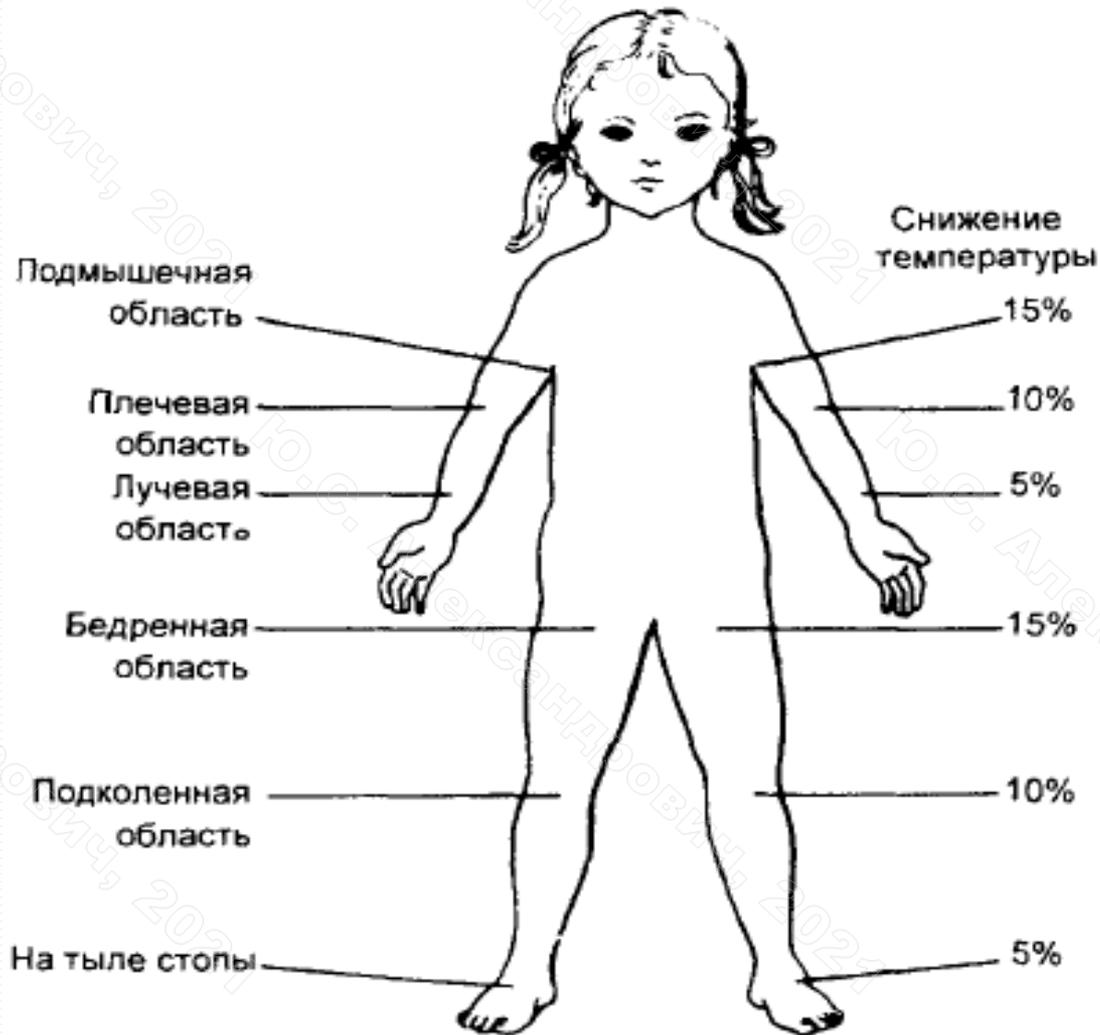
Increased in:

- Hypertension
- Vasoconstriction

↑ Afterload =

↑ Cardiac workload

# МОНИТОРИНГ ГЕМОДИНАМИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (Дж. Грегори; Анестезия в педиатрии)



# КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ШОКА

(Weil M.H., Shubin H., 1972)

Вид шока	Наиболее частые причины	Ключевые звенья патогенеза
Кардиогенный шок	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Врожденные пороки сердца</li> <li>2. Нарушения ритма сердца</li> <li>3. Органические заболевания сердца (эндокардит, миокардит и т.д.)</li> <li>4. Миокардиодистрофии и кардиомиопатии</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Снижение ударного объема сердца и минутного объема кровообращения</li> </ol>
<b>Вазопериферический (дистрибутивный; перераспределительный)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Тяжелое течение инфекционно-воспалительного процесса любого генеза (бактерии, вирусы, грибы).</b></li> <li>2. <b>Анафилактические и анафилактоидные реакции</b></li> <li>3. <b>Травма спинного мозга</b></li> <li>4. <b>Десимпатизация</b></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Вазоплегия</b></li> <li>2. <b>Относительная гиповолемия</b></li> <li>3. <b>Синдром капиллярной утечки</b></li> </ol>
Гиповолемический	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Критические состояния любого происхождения, сопровождающиеся гиповолемией (энтерит, массивное кровотечение, сильный ожог, несахарный диабет, сахарный диабет, недостаточность надпочечников)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Экстракорпоральная потеря жидкости</li> <li>2. Снижение онкотического давления плазмы крови</li> <li>3. Уменьшение ОЦК</li> <li>4. Метаболический ацидоз</li> <li>5. Синдром «текучих капилляров»</li> </ol>
Обструктивный	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Напряженный пневмоторакс</li> <li>2. Тампонада сердца</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Уменьшение преднагрузки</li> <li>2. Снижение ударного объема сердца</li> <li>3. Снижение минутного объема кровообращения</li> </ol>



# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ШОКА

Тип шока	Преднагрузка	Постнагрузка	Сократительная способность	Сердечный выброс
Кардиогенный	↑	↑	↓	↓
Гиповолемический	↓	↑	↔	↓
Обструктивный	↓	↑	↓	↓
Дистрибутивный	↓	↓	↑	↔
Септический ранний	↓	↓	↔	↑
Септический поздний	↑	↑	↓	↓

# Management of Neonatal Hypotension

*Brian T. Kalish, MD Christopher McPherson, PharmD*

NEONATAL NETWORK JANUARY/FEBRUARY 2017, VOL. 36, NO. 1 40

Систолическое АД является мерой ударного объема левого желудочка (ЛЖ), что определяется **преднагрузкой, сократимостью и постнагрузкой.**

Систолическая гипотензия следствие того, что какой-либо или все эти факторы нарушены.

1. Преднагрузка ухудшается при гиповолемии или тампонаде сердца, а также при ограничении потока легочной крови, включая персистирующую легочную гипертензию новорожденных (PPHN).
2. Контракtilьная способность миокарда развивается при структурных поражениях сердца, повреждении/ишемии миокарда или аритмии.
3. Постнагрузка ухудшается после перевязки открытого артериального протока (ОАП), а также неудачного сердечно-сосудистого перехода после удаления плаценты.

# Management of Neonatal Hypotension

*Brian T. Kalish, MD Christopher McPherson, PharmD*

NEONATAL NETWORK JANUARY/FEBRUARY 2017, VOL. 36, NO. 1 40

Напротив, диастолическое АД является характеристикой системного сосудистого сопротивления, которое может быть нарушено при сепсисе, капиллярной утечке, гемодинамически значимом ОАП, и артериовенозных мальформациях.

Диастолическая гипотензия может быть связана с клинической картиной «теплого» или вазодилататорного шока, характеризующегося «вспышкой» времени капиллярного наполнения [ $<1$  second].

# Параметры, влияющие на СВ

Сократимость

ЧСС

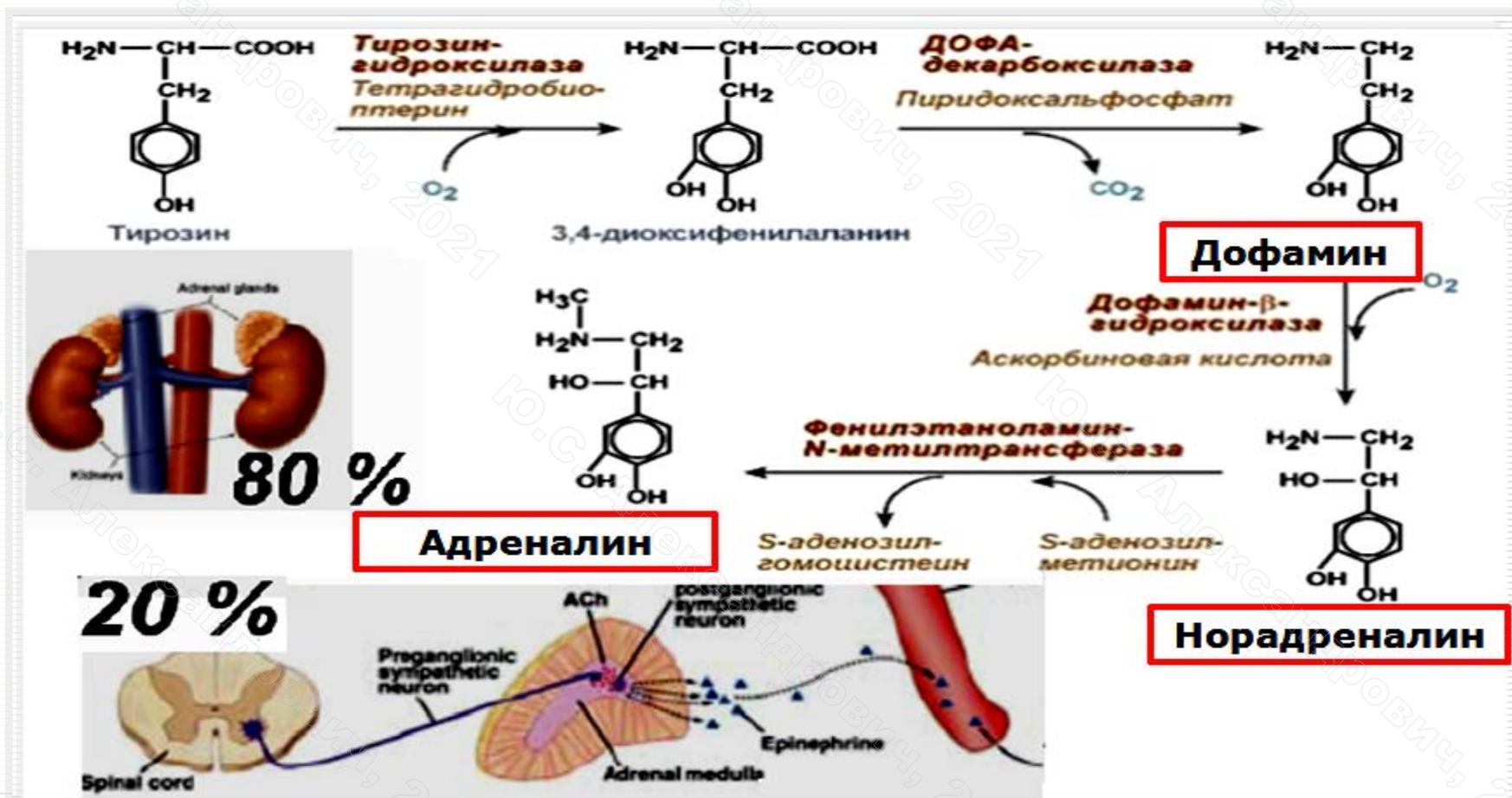
Сердечный выброс

$$CI = SV / m$$

Преднагрузка



# МЕТАБОЛИЗМ ЕСТЕСТВЕННЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ





# Takamine Jōkichi

(3 ноября, 1854 – 22 июля 1922)

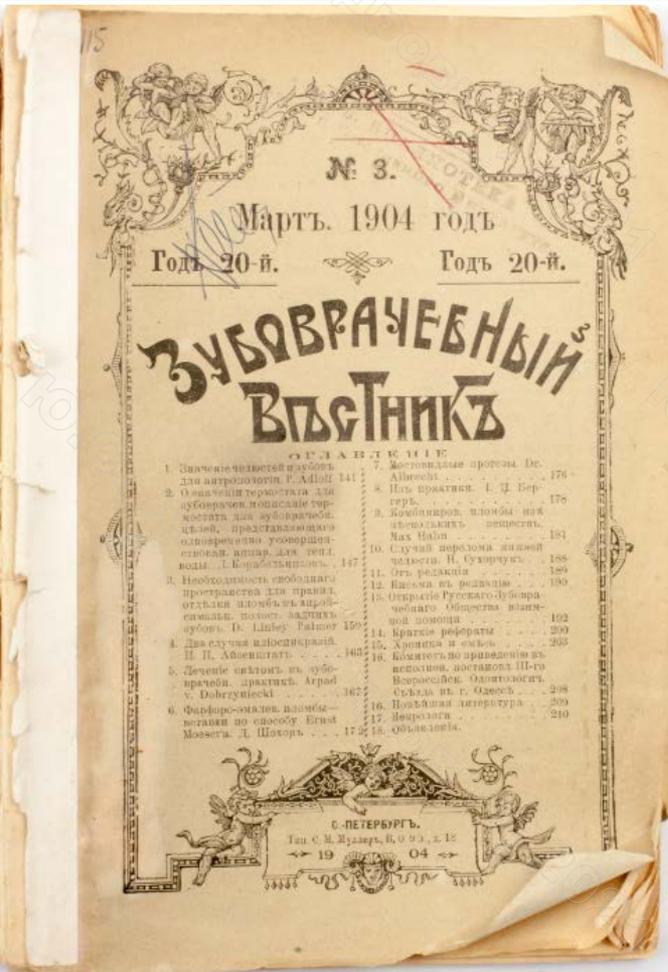
Такамине выписал из Японии молодого химика Кейзо Уенака, который, как-то ночью, работая в одиночку, впервые получил адреналин в кристаллическом виде, однако автором заявки на патент «Glandular Extractive Product», поданной 5.11.1900 г., был только Такамине.

В течение нескольких месяцев Такамине сделал два доклада об открытии — один в Society of Chemical Industry, другой в New York State Medical Society.

В 1901 г. он опубликовал две статьи в научной периодике, где тоже был единственным автором (Therapeutic Gazette, p.221; Journ. Physiol., Vol.XXIX, p.27), зарегистрировал слово «адреналин» как торговую марку, и компания вывела новый препарат на рынок как «Адреналин Такамине».

В Россию он попал уже в самом начале 1902 г.

# Зубоврачебный Вестник, 1903, № 3



«Дѣйствующее начало надпочечныхъ железъ овцы или рогатаго скота, названное адреналиномъ, обладаетъ вяжущими и кровоостанавливающими свойствами. Чтобы получить его, очищенную железу рѣжутъ на части и в продолженіе 5-10 часовъ размачиваютъ безъ доступа воздуха в равномъ по вѣсу количеству воды при 65-70°C; к концу процесса температуру воды поднимаютъ до 85-100°C. Разварившуюся массу отжимаютъ и затѣмъ подвергаютъ опять той же обработкѣ.

Затѣмъ оба экстракта смѣшиваютъ, охлаждаютъ, чтобы удалить жир, выпариваютъ в безвоздушномъ пространствѣ и полученный концентрированный растворъ смѣшиваютъ с равнымъ по объему количествомъ спирта, чтобы осадить безразличныя вещества, т. е. альбуминоиды, фосфаты и др. минеральныя соли. Послѣ фильтрованія жидкость концентрируютъ до удѣльнаго вѣса 1,05-1,15 и прибавляютъ к ней ѣдкаго кали и хлористаго аммонія, которые осаждаютъ адреналинъ. Полученный осадокъ надо промыть водой и спиртомъ и высушить, или очистить перекристаллизацией.

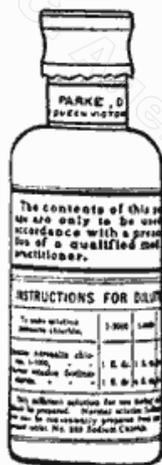
Адреналинъ трудно растворимъ в холодной водѣ, но в слабомъ спиртѣ или слабой кислотѣ растворяется легко. Онъ кристаллизуется в формѣ трубочекъ, призмъ или мелкихъ иглъ, и обладаетъ всеми свойствами надпочечныхъ железъ. Водный растворъ 1:10000 обнаруживаетъ силу, одинаковую с свѣжеприготовленнымъ воднымъ экстрактомъ изъ 8 частей свѣжей железы на 10 частей воды.

Водный растворъ адреналина даетъ характерную окраску зеленаго цвѣта с растворомъ хлористаго желѣза при кислой реакціи, и карминно-краснаго, если реакція щелочная. С воднымъ растворомъ іоды адреналинъ даетъ красный цвѣтъ и возстановляетъ растворы солей золота и серебра. Онъ легко соединяется с различными кислотами, образуя соответственныя соли алкалоида — т. е. фосфорныя, хлористыя, сѣрныя и др.»

# АДРЕНАЛИНЪ (I. ТАКАМИНЪ).

ЕДИНСТВЕННЫЕ СОБСТВЕННИКИ И ФАБРИКАНТЫ

PARKE DAVIS & COMPANY, Detroit, Mich. (U. S. A.); London (England); St. Petersburg.



Адреналинъ (Такаминъ) описанъ спомъ открытійемъ и названіемъ Нью-Йоркскому доктору I. Такаминю и есть единственный всоудбланный и вполнѣ валожиный фармацевтъическій препаратъ этого имени, принятый медицинскими авторитетами Европы и Америки.

Адреналинъ (Такаминъ) представляетъ дѣйствующее вещество надпочечныхъ железъ; примѣненіе его въ области медицины весьма обширно и разнообразно.

Адреналинъ (Такаминъ) принятый внутрь, увеличиваетъ давление крови въ кровеносныхъ сосудахъ и замедляетъ бѣшенъ пульса, обнаруживая такое же вліяніе на органы сердца, какъ наперстянка (Digitalis), только въ значительно сильнѣйшей степени.

Адреналинъ (Такаминъ) правтъ-емий какъ наружное средство, производитъ сокращеніе артерій, дѣлая части тѣла, подверженныя его вліянію, блѣднѣющими. Самнѣеиъ оболочка носа дѣйствіемъ Адреналина (Такаминъ) становится безчувственной. При хирургическомъ леченіи болейшей глаза, ушныхъ, носовыхъ и горловыхъ употребленіе Адреналина (Такаминъ) даетъ возможность безкровныхъ операцій.

Клиническіе отчеты удостоиваютъ замѣчательнаго качества Адреналина (Такаминъ), какъ сильно влужущаго и кровоостанавливающаго средства.

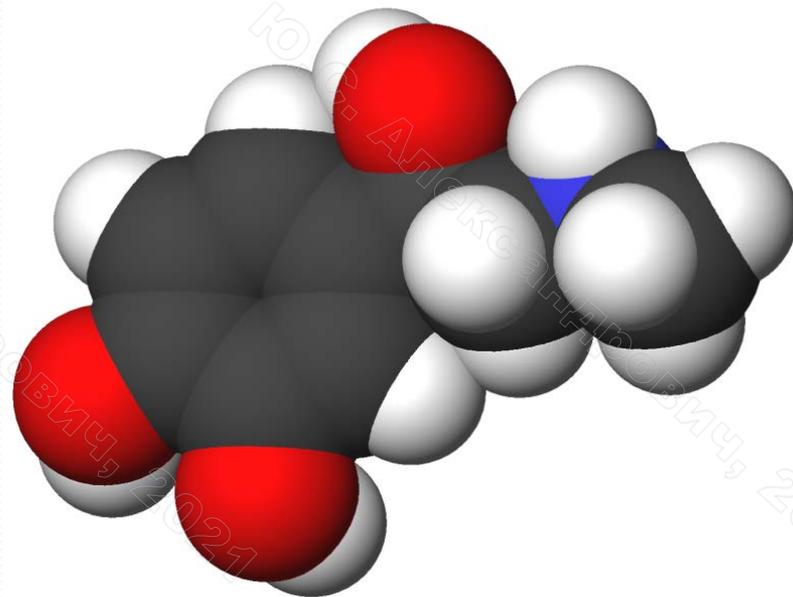
Терапевтическое приращеніе Адреналина дано прекрасные результаты при леченіи Сомланей:

Аддисонои, хлороформнаго обмороженія, напорки и всѣхъ видахъ простуды, зубныхъ, ушныхъ, глазныхъ, горловыхъ, пороковъ сердца, кровавой рвоты (Haematemesis), кровавой мочи (Haematuria), кровоизлиянія (Haemoptysis), маточнаго кровоточенія, суженія мочепаго канала, острой экземы, спорадичъ, дизентерія, геморрой и проч.

По требованію гг. врачей высылаются бесплатно экземпляры брошюры съ клиническими отчетами и вообще вся илужающаяся литература объ АДРЕНАЛИНѢ. Писема просьбъ адресовать:

**ПАРКЪ ДЭВІСЪ и КО. С.-Петербургъ.**

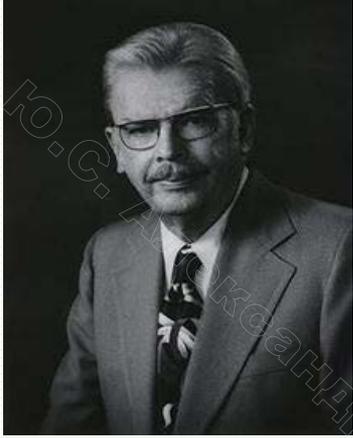
Готовый къ употребленію солено-кислый растворъ АДРЕНАЛИНА въ одноушечныхъ стеклянныхъ кристичкахъ 1:1000 можетъ быть изобрѣтаема во всѣхъ главнѣйшихъ аптекахъ. М. 12-1



Молекула адреналина

«Открытый Такамине из Нью-Йорка адреналин (химическая формула  $C_{10}H_{15}NO_3$ ) обладает замѣчательным кровоостанавливающим свойством. 2-3% раствор его, производя сокращеніе сосудистыхъ мышц, вызываетъ почти немедленное поблѣднѣніе слизистой оболочки и даже в наименьшихъ количествахъ вліяетъ на кровяное давленіе, измѣненіе кровообращенія и температуру. Какъ сосудосжимающее и кровоостанавливающее средство адреналинъ нашелъ главное примѣненіе в ларинго- и особенно офтальмологіи. Внутреннее употребленіе адреналина останавливало печеночныя кровоточенія, кровавую рвоту при язвъ желудка, различныя кровохарканія, кровоточеніе при фибромахъ, при тифѣ, при новообразованіяхъ прямой кишки и привратника.

Отрицательное качество адреналина — его дороговизна (1 г стоит 200 франков), но по быстротѣ дѣйствія в малыхъ уже количествахъ и по безвредности онъ заслуживаетъ полнаго вниманія» (Le Progres medical, № 27, 1902).



# Раймонд Алквист

(Raymond P. Ahlquist)

26 июля 1914 – 15 апреля 1983

Американский фармацевт и фармаколог. В 1948 году опубликовал фундаментальную работу, которая разделила адренорецепторы на подтипы  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов.

Такие препараты, несомненно, производят эффекты в клетках, но как это происходит, так и осталось загадкой.

Через пару десятилетий, даже Алквист начал чувствовать себя неуверенным в своей теории о двух различных видах рецепторов. Он пишет: «Для меня это была абстрактная концепция, придуманная, чтобы объяснить наблюдаемые реакции тканей на вещества различной структуры».

# Нобелевская премия по химии 2012



Роберт Лефковитц из университета Дьюка в Северной Каролине

Нобелевскую премию по химии 2012 года (1,2 млн долларов) разделили два американских исследователя – Роберт Лефковитц и Брайан Кобилка. Их работа посвящена расшифровке строения рецепторов человеческого организма. Рецепторы представляют собой длинные белковые молекулы, посредством которых клетка взаимодействует с окружающей средой. Премия получена за исследование рецепторов, сопряжённых с G-белками (GPCR – G-protein-coupled receptors). Рецепторы, исследованные нобелевскими лауреатами, носят название трансмембранных, поскольку проходят сквозь мембрану клетки, связывая её с межклеточной жидкостью. Интересно, что изученные рецепторы проделывают путь через мембрану «туда и обратно» семь раз.



Брайан Кобилка из Стэнфордского университета в Калифорнии

Они контролируют все жизненно важные процессы в организме человека. Уже известно, что около 60% всех известных лекарств действуют на организм человека через эти рецепторы. Из этого следует огромное значение открытия для медицины. Точнее – для медицины нового поколения – в будущем лекарства станут более эффективными, перестанут вызывать побочные эффекты и будут подбираться согласно генетической информации конкретного человека.

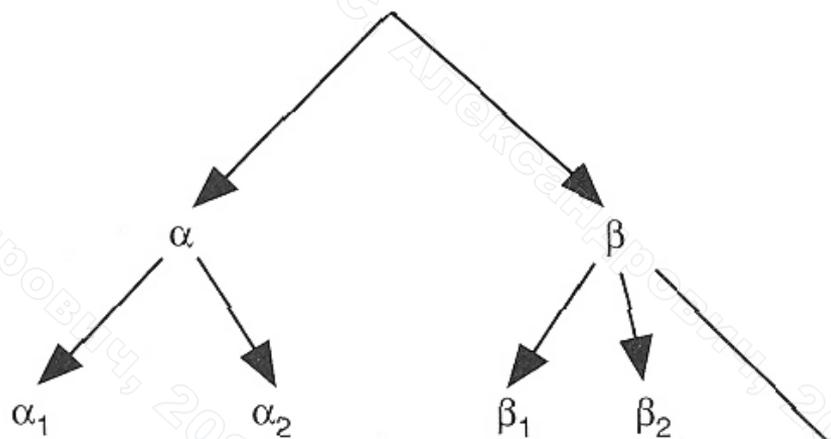
# Локализация адренорецепторов и эффекты, связанные с их активацией

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

# ИЗМЕНЕНИЯ ПЛОТНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ НА ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТОК ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СОСТОЯНИЯХ

<b>Заболевания и состояния</b>	<b>Рецепторы</b>	<b>Изменения</b>
Сердечная недостаточность	$\beta$ (сердце)	Повышение
Сепсис	$\alpha$ (печень, сосуды)	Снижение
Ишемия миокарда	$\beta$ (сердце)	Снижение
Ишемия миокарда	$\alpha$ (сердце)	Повышение
Астма*	$\beta$ (легкие, лейкоциты)	Снижение
Новорожденные	$\alpha$ $\beta$ (сердце, лейкоциты, тромбоциты)	Снижение
При введении агонистов	$\alpha$ $\beta$ (сердце, лейкоциты, тромбоциты)	Снижение
При введении антагонистов	$\alpha$ $\beta$ (сердце, лейкоциты, тромбоциты)	Повышение
Гипертиреозидизм	$\beta$ (сердце)	Повышение
Гипотиреозидизм	$\beta$ (сердце)	Снижение
Глюкокортикоиды	$\beta$ (сердце, лейкоциты)	Повышение

# Adrenergic receptors

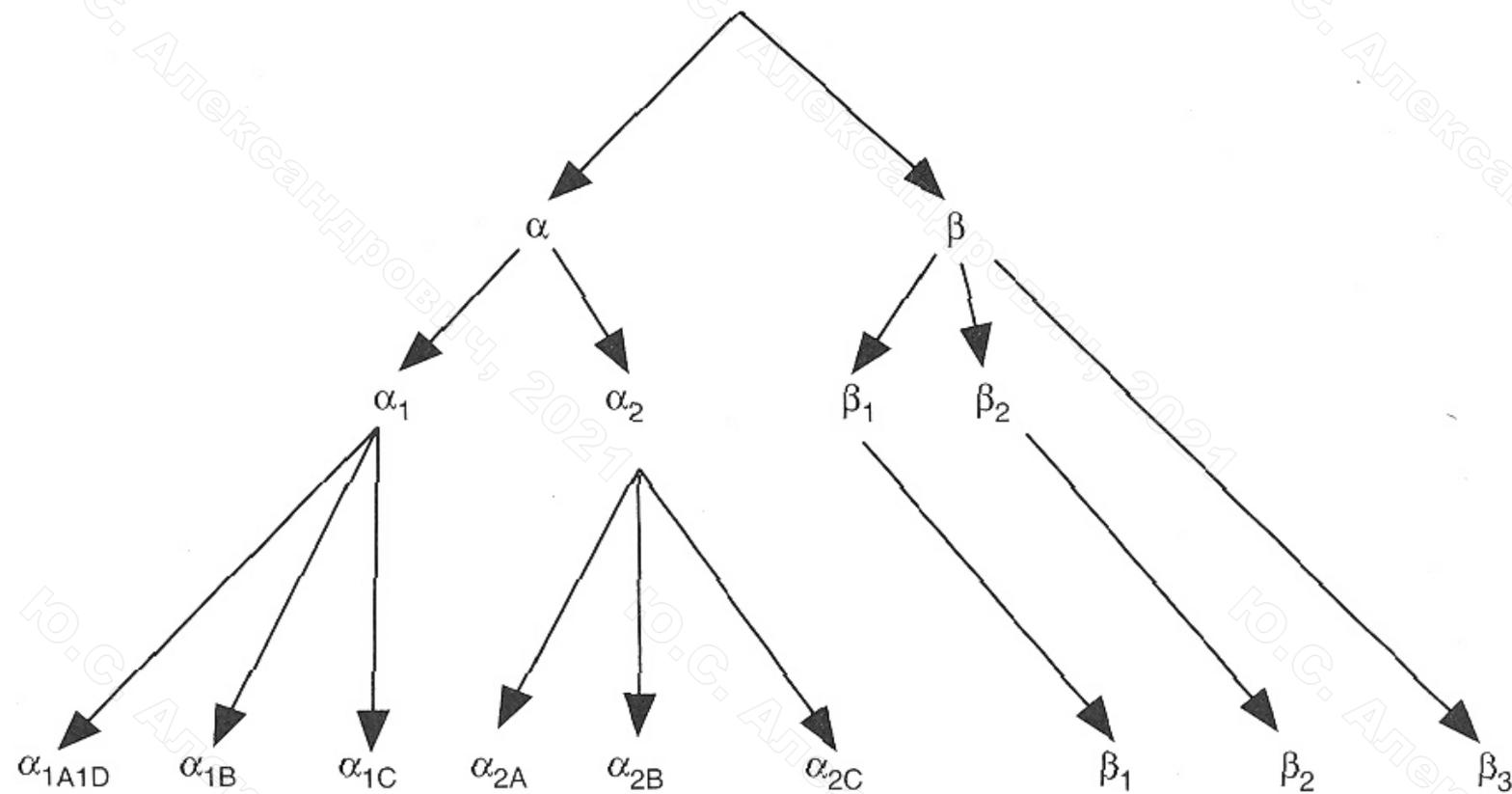


Ahlquist  
(original definition)

“Classic”  
pharmacology

# Adrenergic receptors

Ahlquist  
(original definition)



"Classic"  
pharmacology

Molecular  
pharmacology

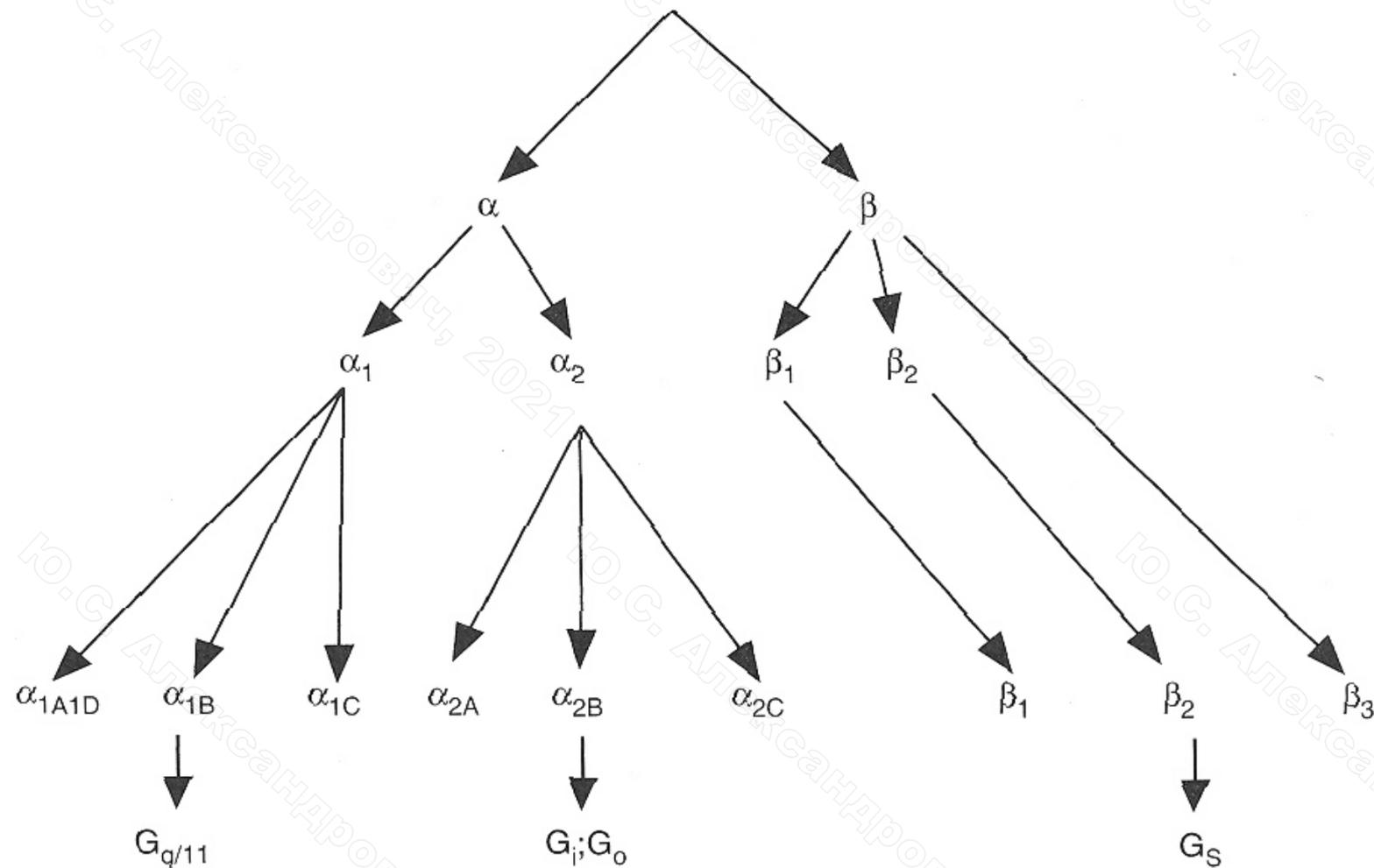
# Adrenergic receptors

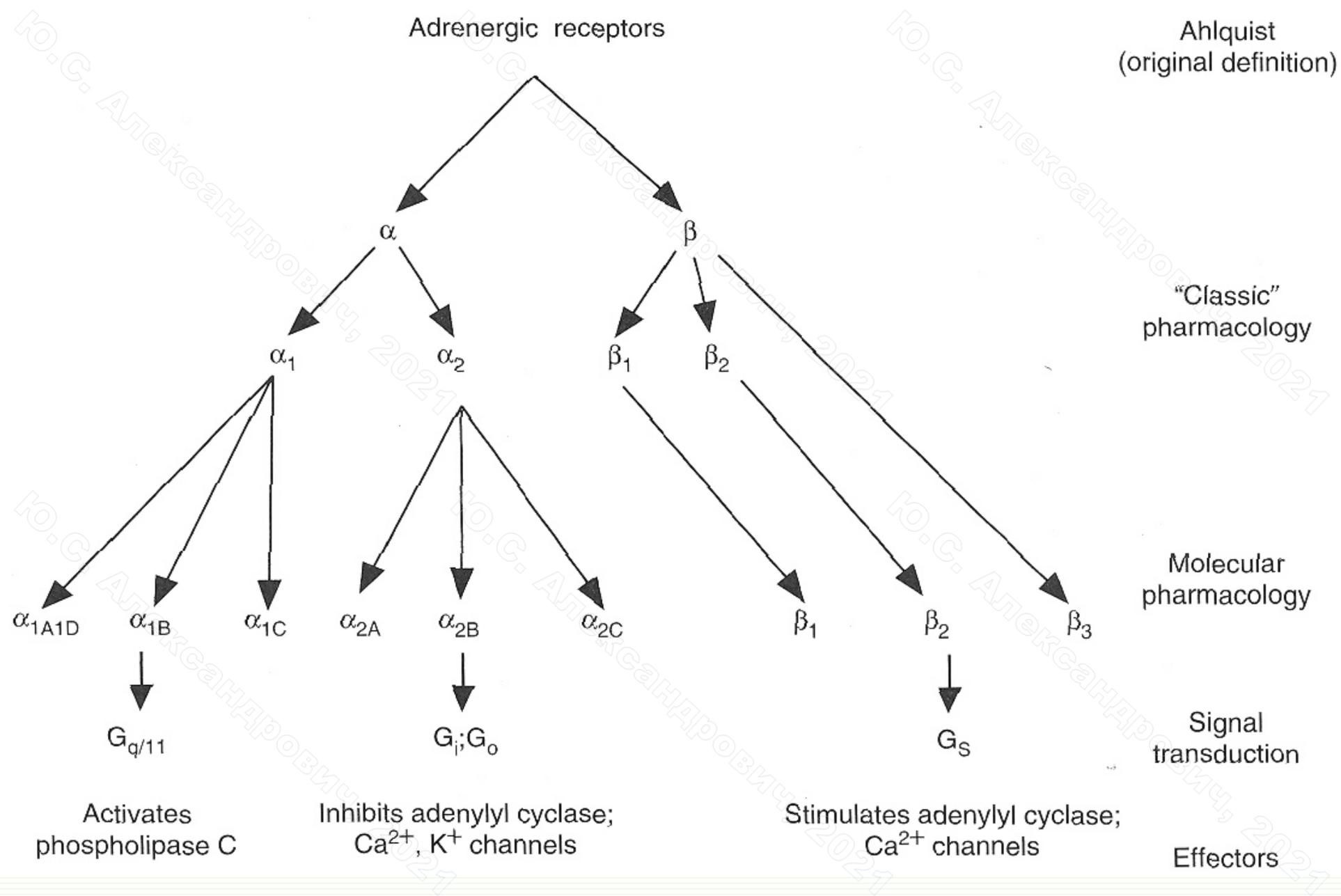
Ahlquist  
(original definition)

"Classic"  
pharmacology

Molecular  
pharmacology

Signal  
transduction



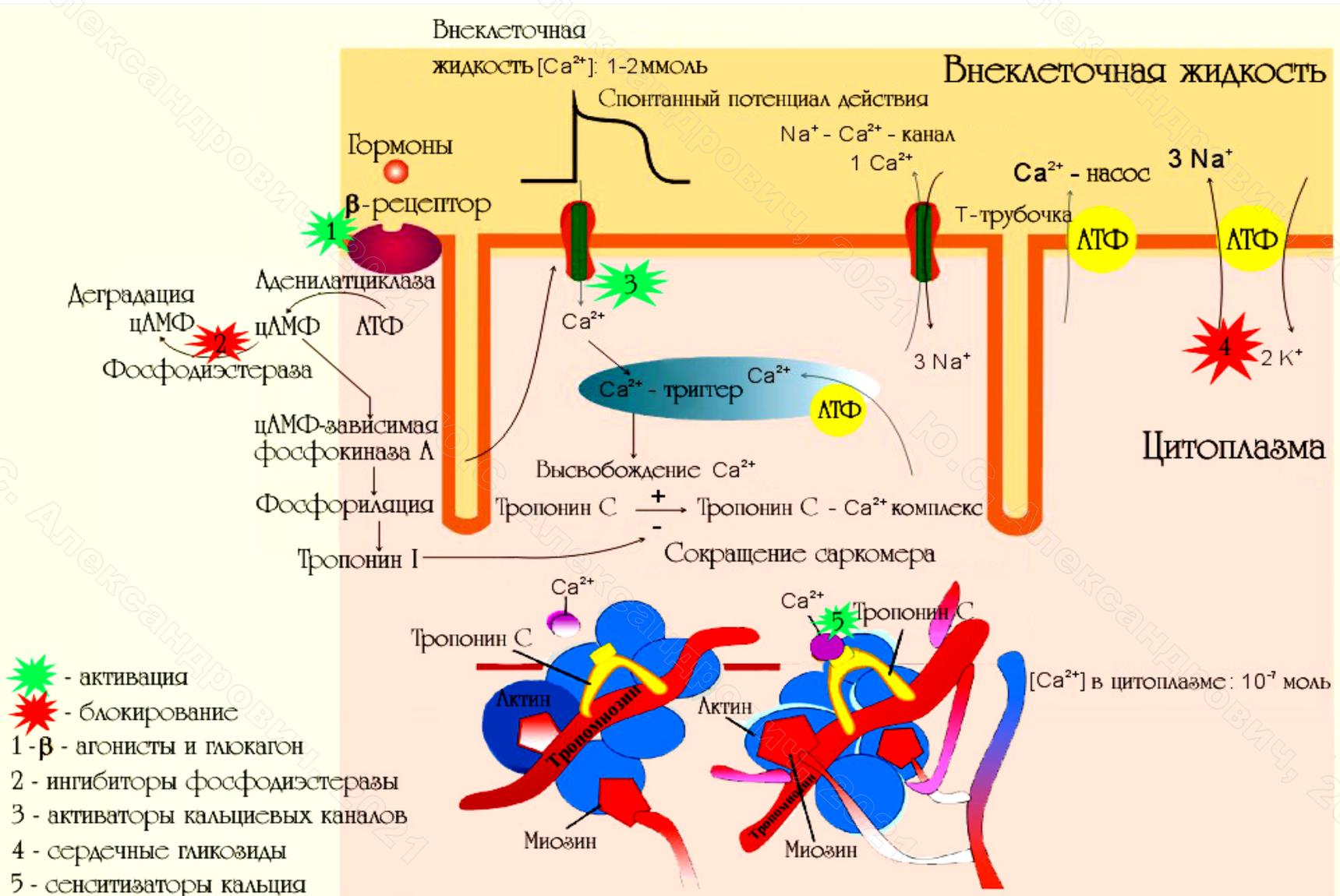


### Summary of the Major Differences Between Neonatal and Mature Hearts

	Neonatal	Mature
Physiology		
Contractility	Limited	Normal
Heart rate dependence	High	Low
Contractile reserve	Low	High
Afterload tolerance	Low	Higher
Preload tolerance	Limited	Better
Ventricular interdependence	Significant	Less
Ca <sup>2+</sup> cycling		
Predominant site of Ca <sup>2+</sup> flux	Sarcolemma	SR
Dependence on normal ionized Ca <sup>2+</sup>	High	Lower
Circulating catecholamines	High	Lower
Adrenergic receptors	Down-regulated, insensitive $\beta_2$ , $\alpha_1$ predominant	Normal, $\beta_1$
Predominant innervation	Parasympathetic predominates; sympathetic incomplete	Complete
Cytoskeleton	Higher water content	Lower water content
Cellular elements	Incomplete SR, disorganized myofibrils	Mature SR, organized myofibrils

SR, sarcoplasmic reticulum.

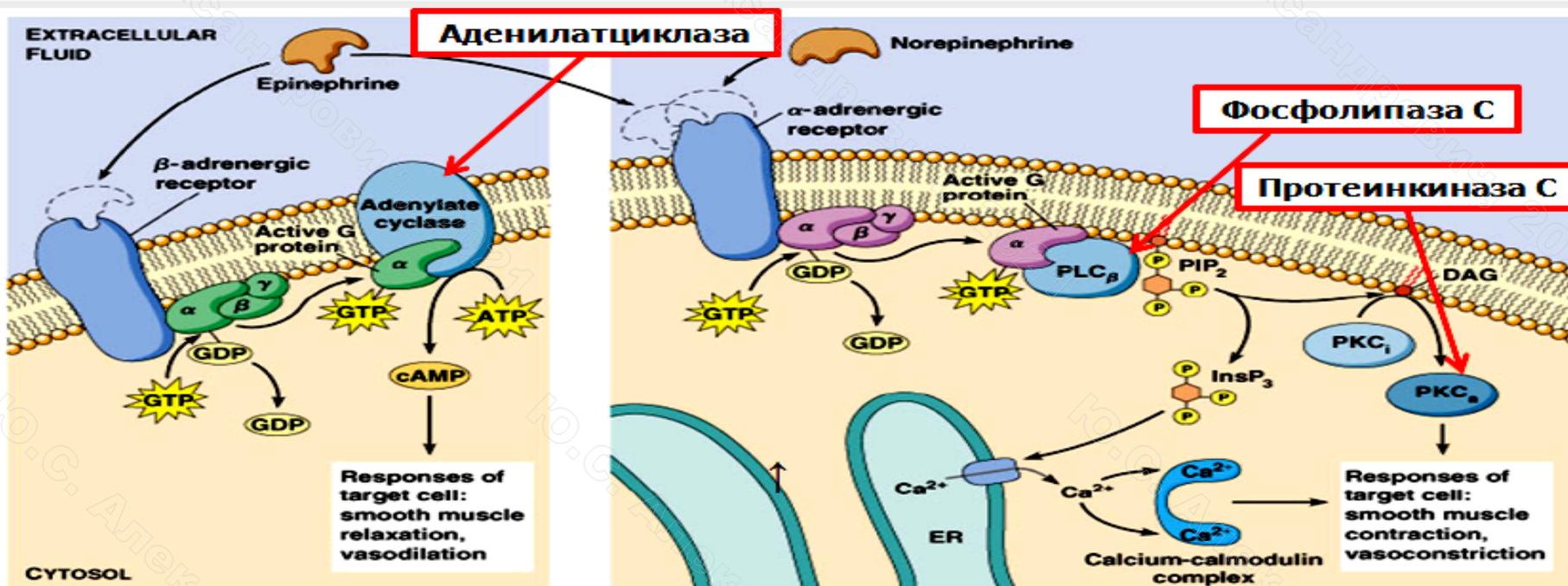
# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ



-  - активация
-  - блокирование

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

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ (норадреналин)



Рецептор	Агонист	Вторичный мессенджер	G белок
$\alpha_1$	E > NE	ИФ <sub>3</sub> (инозитол трифосфат) ДГ (диацилглицерол)	G <sub>q</sub>
$\alpha_2$	NE > E	↑ цАМФ	G <sub>i</sub>
$\beta_1$	E = NE	↑ цАМФ	G <sub>s</sub>
$\beta_2$	E >> NE	↑ цАМФ	G <sub>s</sub>

# **Инотропные средства с позитивным действием**

**(Basler J.R. et al, 2002)**

## **СРЕДСТВА УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ СОДЕРЖАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО цАМФ**

### **1. Агонисты $\beta$ -адренергических и дофаминергических рецепторов**

Добутамин

Допамин

Допексамин

Адреналин (эпинефрин)

Норадреналин (норэпинефрин)

Изопротеренол

### **2. Ингибиторы фосфодиэстеразы**

Инамринон

Милринон

### **3. Глюкагон**

## **СРЕДСТВА, НЕ ВЛИЯЮЩИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО цАМФ**

Кальций

Дигоксин

Трийодтиронин

Левосимендан

# ПАРАМЕТРЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ТИТРОВАНИЯ ВАЗОПРЕССОРОВ И ИНОТРОПОВ

Medication	Initial Dose	Typical Dose Range	Titration Increment (Every 5-15 Minutes to Achieve Hemodynamic Goal)	Weaning Increment (Every 5-15 Minutes Based on Patient Response)
Dobutamine	2.5-5 µg/kg/min	2.5-10 µg/kg/min	2.5-5 µg/kg/min; alternatively, dose increases per CO/CI or SVO <sub>2</sub>	2.5-5 µg/kg/min
Dopamine	2-10 µg/kg/min 5-10 µg/kg/min (inotropic) > 10 µg/kg/min (vasopressor)	2-20 µg/kg/min	2-5 µg/kg/min	1 µg/kg/min
Epinephrine	0.02-0.05 µg/kg/min	0.005-0.2 µg/kg/min	0.02-0.05 µg/kg/min	0.02-0.05 µg/kg/min
Milrinone	0.25 µg/kg/min	0.25-0.75 µg/kg/min	Dose increases per CO/CI or SVO <sub>2</sub>	Can be discontinued without weaning
Norepinephrine	0.01-0.04 µg/kg/min	0.04-1 µg/kg/min	0.02-0.04 µg/kg/min	0.02-0.04 µg/kg/min
Phenylephrine	0.1-0.3 µg/kg/min	0.1-1.5 µg/kg/min	0.2-0.4 µg/kg/min	0.2-0.4 µg/kg/min
Vasopressin	0.01-0.04 units/min	0.01-0.04 units/min	Not generally titrated	Can be discontinued without weaning

Abbreviations: CO, cardiac output; CI, cardiac index; SVO<sub>2</sub>, mixed venous oxygen saturation.

# «Идеальный» инотропный препарат (Goldenberg и Cohn)

Должен

- повышать сократимость миокарда
- увеличивать сердечный выброс
- оптимизировать периферическое кровообращение
- уменьшать застой в легких
- не оказывать аритмогенного эффекта
- не вызывать тахикардию и повышение  $mVO_2$
- устранять или уменьшать клинические проявления СН
- предотвращать развитие СН
- увеличивать выживаемость и повышать качество жизни

# Эндогенные катехоламины

---

Адреналин (Эпинефрин)

Норадреналин (Норэпинефрин)

Допамин

# Дозозависимые эффекты адреналина

Доза (мкг/кг/мин)	Активация рецепторов	Гемодинамические эффекты
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

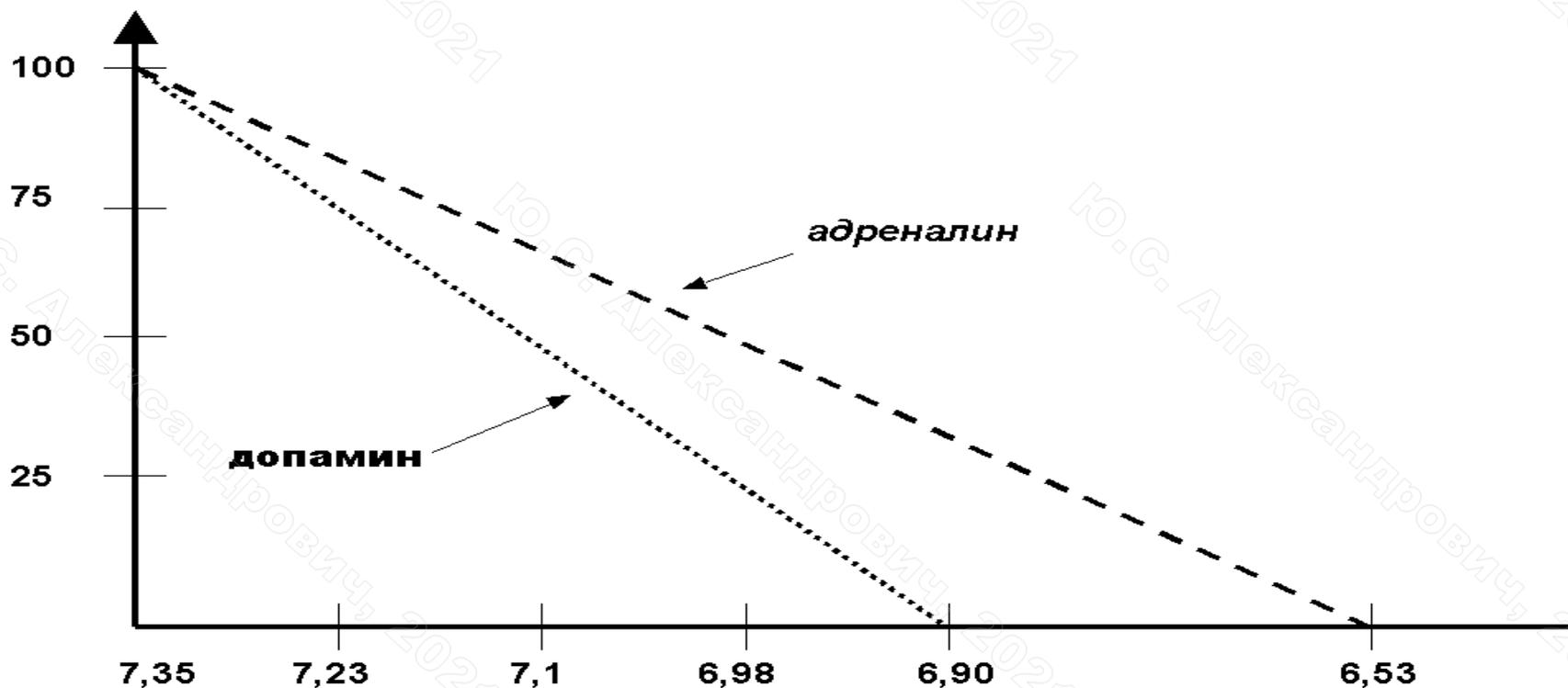
# Эффекты адреналина

- Стимуляция адренорецепторов ССС
- Обладает большим инотропным эффектом чем допамин
- Усугубляет лактат-ацидоз
- Усиливает глюконеогенез
- Может вызвать гипертрофическую кардиомпатию (обратимую)

# АДРЕНАЛИН И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ

**Зависимость эффекта инотропных препаратов от pH в артериальной крови**

Эффективность %



# НОРАДРЕНАЛИН

- Эндогенный симпатомиметический амин, который действует на сосудистые и миокардиальные рецепторы  $\alpha$ -1, с легким или умеренным агонизмом к  $\beta$ -1 адренорецепторам. Поскольку влияние на  $\beta$ -2-адренорецепторы минимально, норадреналин оказывает комбинированное **инотропное** и **периферическое вазоконстрикторное** действие.

# НОРАДРЕНАЛИН

- Используется, в основном, для достижения  $\alpha$ -агонистических эффектов: увеличения ОПСС (и АД) без значительного повышения СВ
- Используется при низких значениях ОПСС и гипотензии, например, септическом «теплом шоке» с нормальным или высоким СВ
- **Скорость инфузии титруется от 0,05 до 1 мкг/кг/мин**

# Гемодинамические эффекты норадреналина

ЧСС	Зависимая величина: остается без изменений или уменьшается при увеличении АД; возрастает, если АД остается сниженным
Сократимость	Возрастает
СВ	Увеличивается или уменьшается, в зависимости от ОПСС
АД	Возрастает
ОПСС	Заметно увеличивается
ЛСС	Возрастает

## Population pharmacokinetics and haemodynamic effects of norepinephrine in hypotensive critically ill children

Patient characteristics ( $n = 38$ ) **Из них 11 новорожденные**

### Demographics

Age, months (range)	7.6 (0–182)
Gender, male, $n$ (%)	27 (71)
Body weight, kg (range)	6.7 (2–85)

### Physiological profile

Factor V activity, % (range)	72 (30–140)
Creatinine clearance, $\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ (range)	53.5 (5–300)
PELOD score (range)	31 (13–73)
SNAP-II (range)	58 (21–79)
Hepatic dysfunction, $n$ (%)	15 (39)
Renal dysfunction, $n$ (%)	14 (37)
Organ dysfunction ( $n > 3$ ), $n$	14 (37)

### Baseline kinetic and dynamic data

Plasma norepinephrine concentration, $\mu\text{g l}^{-1}$ (range)	0.54 (0.03–2.16)
Heart rate, $\text{beats min}^{-1}$ (range)	136 (80–170)
Mean arterial pressure, mmHg (range)	46 (25–57)
Urine output, $\text{ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (range)	1.9 (0–4.9)
Plasma lactate concentration, $\text{mmol l}^{-1}$ (range)	1.85 (0.4–20)
Plasma glucose concentration, $\text{mmol l}^{-1}$ (range)	7 (0.8–15)

Норэпинефрин (0,05–2 мкг/кг/мин).  
Вариабельность между субъектами связана с существенной ролью **возраста, массы тела и тяжести заболевания.** Учет этих индивидуальных характеристик может помочь клиницистам определить подходящий начальный априорный режим дозирования.

# НОРАДРЕНАЛИН У НЕДОНОШЕННЫХ

- 2 ретроспективных исследования — норадреналин у недоношенных новорожденных ( $n = 48$ , <32 недель и  $n = 30$ , <34 недель).
- Оба исследования продемонстрировали улучшение показателей АД и оксигенации в течение 3-8 часов с различным влиянием на диурез.
- У двух третей пациентов был сепсис, при этом большинство получало норадреналин в качестве дополнительной терапии. Очень часто наблюдалась тахикардия, смертность была высокой (30 и 46% соответственно).

1. Rowcliff K. et al., Noradrenaline in preterm infants with cardiovascular compromise. *Eur J Pediatr* (2016) 175:1967–73.

2. Rizk M.Y. et al., Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock. *Acta Paediatr* (2018) 107:408–13.

# Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications

Acta Pædiatrica 2012 **101**, pp. e426–e430

ME Lampin, J Rousseaux, A Botte, A Sadik, R Cremer, F Lederer (francis.lederer@chru-lille.fr)

Characteristics of patients with septic shock treated with noradrenaline

	All (n = 144)	Survivors (n = 79)	Nonsurvivors (n = 65)	p
Age (months), median (IQR)	25 (9–83)	26 (11–75)	24 (9–90)	ns
Sex ratio	1.15	1.08	1.24	ns
PRISM (value), median (IQR)	26 (17–36)	21.5 (15–27)	36 (23–42)	<0.001
PIM 2 (%), median (IQR)	16 (6–29)	11.1 (5–22)	37.3 (9–74)	0.007
LOS (days), median (IQR)	6 (2–11)	7 (5–17)	2 (1–5)	<0.001
Comorbidities, n (%)	41 (28)	13 (16)	28 (43)	0.001
Type of infection				
Bacteremia with purpura fulminans, n (%)	78 (54)	51 (65)	27 (42)	0.006
Bacteremia/immunosuppression, n (%)	16 (11)	4 (5)	12 (18)	0.011
Respiratory tract, n (%)	14 (10)	7 (9)	7 (11)	ns
Gastrointestinal, n (%)	13 (9)	7 (9)	6 (9)	ns
Central nervous system, n (%)	8 (6)	1 (1)	7 (11)	0.023
Other (urinary, skin, osteoarticular, devices), n (%)	11 (8)	–	–	–
Unknown, n (%)	4 (3)	–	–	–

IQR, interquartile range; PRISM, Pediatric Risk of Mortality score; PIM 2, Pediatric Index Mortality 2; LOS, length of stay.

# Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications

Acta Paediatrica 2012 **101**, pp. e426–e430

ME Lampin, J Rousseaux, A Botte, A Sadik, R Cremer, F Leclerc (francis.leclerc@chru-lille.fr)

Все 144 ребенка получали антибиотики и 135 (94%) из них были на ИВЛ.

Средний объем жидкости до введения вазоактивных препаратов составил 50 мл/кг [IQR: 30-70] и 100 мл/кг [IQR: 70-140] в течение первых 24 час.

В течение первых часов 58% детей ( $n = 84$ ) получали вазоактивные препараты через периферический венозный доступ, из них 94% в вену, а 6% внутрикостно: допамин получали 65% ( $n=62$ ), НА — 19% ( $n=27$ ) и добутамин — 46% ( $n=57$ ).

Из 27 пациентов, получавших НА не в центральную вену, 85% получали препарат через периферическую вену и 5% внутрикостно.

Средняя продолжительность терапии НА через периферическую вену или внутрикостно составила 3 часа [IQR: 2-4].

Среди пациентов с НА 92% ( $n=133$ ) получили более одного катехоламинового агента.

# Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications

Acta Pædiatrica 2012 **101**, pp. e426–e430

ME Lampin, J Rousseaux, A Botte, A Sadik, R Cremer, F Leclerc (francis.leclerc@chru-lille.fr)

## Administration modalities of the main vasoactive agents

	n (%)	1st-line n (%)	2nd-line n (%)	3rd-line n (%)	PR* n (%)	Maximum dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) Mean ( $\pm\text{SD}$ )	Duration (hours) Median (IQR)
Dopamine	95 (66)	80 (56)	14 (10)	1 (1)	62 (65)	16.5 ( $\pm 5$ )	6 (4-14)
Noradrenaline	144 (100)	31 (22)	58 (40)	55 (38)	27 (19)	2.5 ( $\pm 2.2$ )	33 (10-64)
Dobutamine	123 (85)	41 (28)	66 (46)	16 (11)	57 (46)	18.4 ( $\pm 5$ )	55 (15-87)

IQR, interquartile range.

\*PR, peripheral route including peripheral venous or intra-osseous route.

**Средняя стартовая доза НА составила  
 $0,5 \pm 0,4$  мкг/кг/мин,**

**максимальная доза НА —  $2,5 \pm 2,2$  мкг/кг/мин.**

**Индивидуальная максимальная доза НА составила  
 $10,5$  мкг/кг/мин.**

# ЖИДКОСТНО-РЕФРАКТЕРНЫЙ ШОК И ИНОТРОПЫ

Таблица 1. Инотропная терапия при шоке, рефрактерном к инфузии

Виды септического шока	Клинические особенности	Физиологические особенности	Инотропная поддержка	Дополнительные вещества
«Теплый» шок	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Низкое время наполнения капилляров (&lt; 1 с)</li> <li>– Скачущий пульс</li> <li>– Снижение диастолического давления (&gt; 40 мм рт.ст.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Вазодилатация</li> <li>– Низкое системное сосудистое сопротивление</li> <li>– Высокий сердечный выброс</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Норадреналин</b> (начальная доза 0.05-0.1 мкг/кг в минуту)</li> </ul>	
«Холодный» шок	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Холодные конечности</li> <li>– Длительное наполнение капилляров (&gt; 3 с)</li> <li>– Слабый пульс</li> <li>– Нормальное или повышенное диастолическое артериальное давление</li> <li>– Низкое давление</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Вазоконстрикция</li> <li>– Высокое системное сосудистое сопротивление</li> <li>– Низкий сердечный выброс</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Адреналин</b> (начальная доза 0.05-0.1 мкг/кг в минуту)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Дополнительные сосудорасширяющие средства (добутамин или милринон)</li> </ul>

# АРГУМЕНТЫ В ПОЛЬЗУ РАННЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОРЭПИНЕФРИНА ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

1. Предотвращение длительной тяжелой гипотензии
2. Увеличение сердечного выброса за счет увеличения сердечного ритма.  
предварительная нагрузка и/или сократимость
3. Улучшение микроциркуляции и оксигенации тканей
4. Предотвращение перегрузки жидкостью
5. Улучшение клинического результата

**Низкое диастолическое АД как маркер пониженного сосудистого тонуса следует использовать в качестве триггерного механизма для экстренной терапии норэпинефрином.**

## Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis [Yuting Li](#), [Hongxiang Li](#), and [Dong Zhang](#)

**5 исследований**, с участием **929 пациентов**.

**Первичный результат:** краткосрочная смертность в ранней группе была ниже, чем в поздней группе (отношение шансов [OR]=0,45; 95% ДИ, 0,34–0,61;  $P<0,00001$ ).

**Вторичные результаты:** время достижения целевого САД в ранней группе было короче, чем в поздней группе (средняя разница= -1,39; 95% ДИ, от -1,81 до -0,96;  $P<0,00001$ ).

Объем в/в жидкостей в течение 6 часов в ранней группе был меньше, чем в поздней группе (средняя разница = -0,50; 95% ДИ, -0,68 до -0,32;  $P<0,00001$ ). Статистически значимой разницы в продолжительности пребывания в ОИТ между двумя группами не было (средняя разница = -0,11; 95% ДИ, -1,27 до 1,05;  $P=0,86$ ).

**Выводы:** Раннее использование норэпинефрина у пациентов с СШ связано со снижением краткосрочной смертности, более коротким временем достижения целевого САД и меньшим объемом в/в жидкостей в течение 6 часов. Не было значительной разницы в продолжительности пребывания в ОИТ.

## Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock [Suchitra Ranjit, et al.](#),

Variables	Early NE group (n=27)	ACCM cohort (n=41)	P
Weight (kg)	24.3±19.04	21.1±12.7	0.856
PRISM	19.9±7.8	16.02±8.4	0.06
Number with hypotensive shock at presentation (%)	19 (70.4)	20 (48)	0.09
0–6 h fluid requirement (mL/kg)	37.4±15.1	88.9±31.3	0.0001*
24-h positive fluid balance (% mL/kg)	4.8±4.5	9.6±3.8	0.0001**
Days on invasive ventilation, median (survivors)	1 (1-1.7)	4 (2.5-5.25)	0.0001*
Shock resolution	26	39	1.00
PICU days, median (survivors)	4 (3-6)	6 (4-8)	0.002*
Mortality (%)	3 (11.1)	4 (9.8)	1.000

ACCM: American College of Critical Care Medicine; PRISM: Pediatric risk of mortality; PICU: Pediatric Intensive Care Unit

Группа раннего NE ( $n=27$ ) получала NE после 30 мл/кг жидкости, в то время как группа ACCM ( $n=41$ ) получала согласно рекомендациями ACCM, 40-60 мл/кг жидкости, а затем вазоактивно-инотропные препараты первой линии.

## Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock [Suchitra Ranjit, et al.](#),

Echocardiogram and ultrasound cardiac output monitor parameters before and after norepinephrine in 22 responders

Hemodynamic variable	ECHO, USCOM and lactate values	Pre-NE (n=22)	Post-NE (n=22)	P*
Preload/fluid responsiveness	SVV	23.79±8.2	18.5±9.7	0.005*
Cardiac function	Ejection fraction (%)	61.8±14.7	64.6±11.09	0.045*
	INO	1.6±0.5	1.7±0.5	0.158
	SVI (mL/m <sup>2</sup> )	49.4±14.5	48.9±14.3	0.698
	CI (L/min/m <sup>2</sup> )	6.63±1.74	6.3±1.68	0.220
	VPk (m/s)	1.6±0.3	1.6±0.3	0.728
Afterload	SVRI (dynes/s/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	682.9±224.8	854.8±206.2	0.0001*
Perfusion	Lactate (mmol/L)	4.9±4.5	3.1±2.7	0.006*

\*Significant at 5%; \*Two-sided paired t-test. FTc: Flow time corrected; SVI: Stroke volume index; CI: Cardiac index; SVRI: Systemic vascular resistance index; INO: Inotropy index; SVV: Stroke volume variation; VPk: Peak velocity; NE: Norepinephrine

Echocardiogram and ultrasound cardiac output monitor parameters before and after norepinephrine in five nonresponders with severe septic myocardial dysfunction

Hemodynamic variable	ECHO, USCOM and lactate values	Pre-NE (n=5)	Post-NE (n=5)	P#
Preload/fluid responsiveness	SVV	22 (18-31.5)	18 (11-23.5)	0.104
	FTc (ms)	398 (330.5-409.5)	359 (330-383.5)	0.225
Cardiac function	Ejection fraction (%)	55 (50-69.5)	40 (25-50)	0.042*
	INO (W)	1.9 (1.35-1.9)	1.2 (0.79-1.5)	0.043*
	SVI (mL/m <sup>2</sup> )	43 (39-49)	38 (25.5-41)	0.080
	CI (L/min/m <sup>2</sup> )	6.7 (5.4-7.9)	4.7 (3.9-6.1)	0.068
	VPk (m/s)	1.7 (1.3-1.9)	1.5 (1.2-1.65)	0.144
Afterload	SVRI (dynes/s/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	672 (605.5-723)	957 (820.5-1090)	0.043*
Perfusion	Lactate (mmol/L) s	3 (1.5-4.5)	5 (3-9)	0.223

Median and IQR. \*Significant at 5% \*Wilcoxon signed-rank test. FTc: Flow time corrected; SVI: Stroke volume index; CI: Cardiac index; SVRI: Systemic vascular resistance index; INO: Inotropy index; SVV: Stroke volume variation; VPk: Peak velocity; IQR: Interquartile range

Норадреналин можно рассматривать как инопрессор первой линии после ограниченного объема жидкости при вазодилататорном шоке (на основе широкого пульсового давления), поскольку этот подход может уменьшить объем жидкости, необходимый для реанимации, и время ИВЛ.

## Early inotropes use is associated with higher risk of death and/or severe brain injury in extremely premature infants

**Table 1.** Demographic characteristics.

Characteristics and demographics	Non-inotropes group N = 400	Inotropes group N = 97	p-value
GA weeks, median (IQ)	27 (25–28)	25 (24–26)	<.001
Birth weight, grams, mean (SD)	903 (232)	741 (206)	<.001
SGA, N (%)	52 (13)	7 (7.2)	.11
Out born N (%)	35 (8.8)	15 (15)	.05
Multiple birth, N (%)	109 (27)	33 (34)	.06
C/Section, N (%)	185 (46)	21 (22)	<.001
ANC, N (%)	232 (83)	75 (77)	.24
Male, N (%)	204 (51)	54 (57)	.37
Apgars < 5@5, N (%)	68 (17)	32 (33)	<.001

**Table 2.** Inotropes and short term clinical risk factors.

Clinical risk factors	Non-inotropes group N = 400	Inotropes group N = 97	p-value
Clinical chorioamnionitis, N (%)	72 (18%)	19 (20%)	.50
Early onset sepsis, N (%)	9 (2.3%)	4 (4%)	.30
Treated PDA, N (%)	149 (37%)	49 (51%)	.01
RDS, N (%)	289 (72%)	94 (97%)	<.001
Re-intubation, N (%)	33 (8.3%)	10 (10%)	.50
Hypercapnia, N (%)	119 (30%)	64 (67%)	<.001
Hypocapnia, N (%)	153 (38%)	42 (43%)	.33

**Строгие показания и стратегии для минимизации использования инотропов при одновременном предотвращении гипотонии должны применяться в раннем постнатальном уходе за младенцами с риском тяжелой травмы головного мозга.**

# Дозозависимые эффекты допамина

Доза (мкг/кг/мин)	Активация рецепторов	Эффект
1-3	Допаминаргические (DA <sub>1</sub> )	Увеличение почечного и мезентериального кровотока
3-10	$\beta_1 + \beta_2 (+ DA_1)$	Увеличение ЧСС, сократимости, СВ; снижение ОПСС; ЛСС может повышаться в связи с вазоконстрикцией при раннем возбуждении $\alpha$ -рецепторов
>10	Альфа (+ $\beta$ + DA <sub>1</sub> )	Возрастает

# ЭФФЕКТИВЕН ЛИ ДОФАМИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ И БЕЗОПАСЕН ЛИ ОН В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ ИНОТРОПАМИ

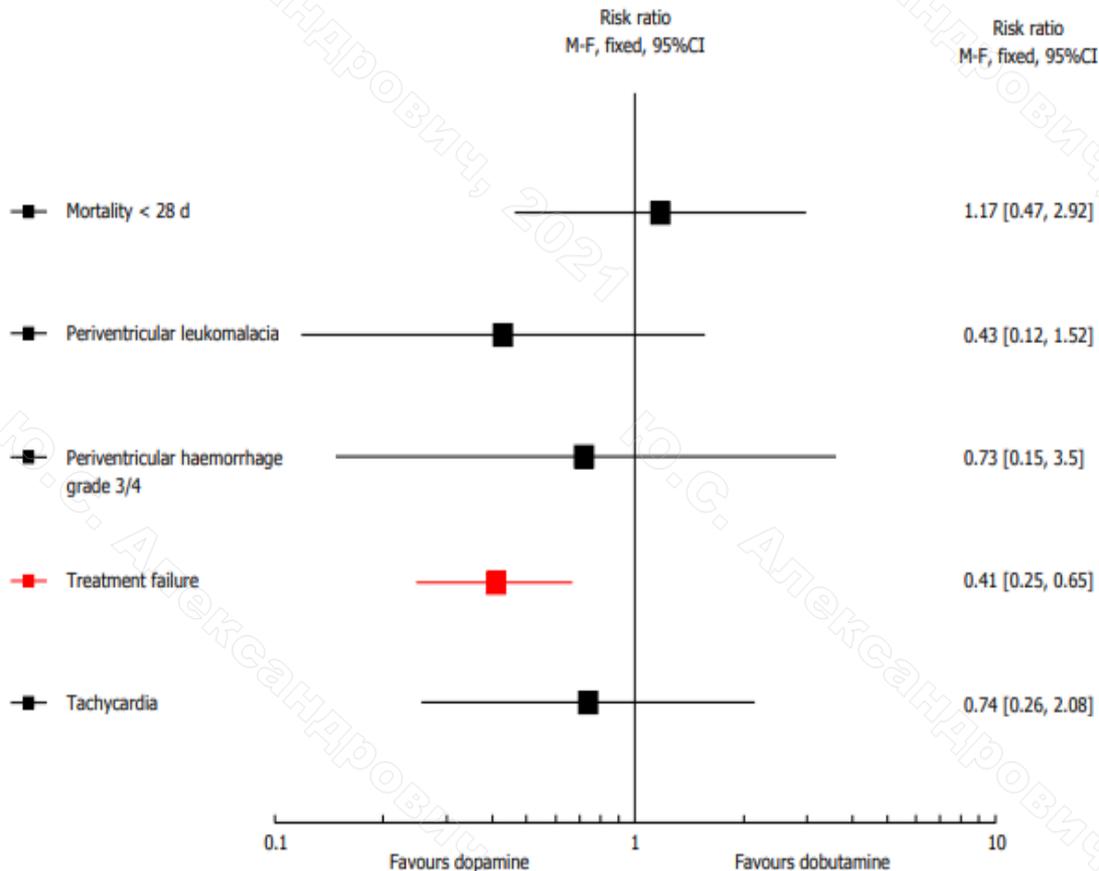


Figure 2 Outcomes of the Cochrane review comparing dopamine vs dobutamine in preterm infants.

У недоношенных детей дофамин — наиболее изученный препарат, более эффективный в повышении АД, чем добутамин.

При сравнении дофамина с гидрокортизоном или адреналином различий в показателях заболеваемости и смертности не наблюдалось. У недоношенных детей дофамин эффективен и в целом более безопасен, чем другие. Все данные указывают на то, что **дофамин может рассматриваться как инотроп первой линии у недоношенных с гипотензией.**

# Cardiovascular Support for Low Birth Weight Infants and Cerebral Hemodynamics: A Randomized, Blinded, Clinical Trial

Adelina Pellicer, MD\*; Eva Valverde, MD\*; María Dolores Elorza, MD\*; Rosario Madero, MD‡; Francisco Gayá, EE‡; José Quero, MD, PhD\*; and Fernando Cabañas, MD, PhD\*

PEDIATRICS Vol. 115 No. 6 June 2005 1501

Исследовано два инотропных препарата  
**(Допамин 2.5, 5, 7.5 и 10 мкг/кг/мин  
и Адреналин 0.125, 0.250, 0.375 и 0.5  
мкг/кг/мин)**

и их влияние на церебральную гемодинамику  
методом NIRS у новорождённых 1501 грамм,  
ГВ менее 32 недель, на сроке менее 24 часов  
после родов.

# Cardiovascular Support for Low Birth Weight Infants and Cerebral Hemodynamics: A Randomized, Blinded, Clinical Trial

Adelina Pellicer, MD\*; Eva Valverde, MD\*; María Dolores Elorza, MD\*; Rosario Madero, MD‡; Francisco Gayá, EE‡; José Quero, MD, PhD\*; and Fernando Cabañas, MD, PhD\*

PEDIATRICS Vol. 115 No. 6 June 2005 1501

**TABLE 1. Clinical Data at Study Entry**

	DP (n = 27)	EP (n = 32)
Birth weight, g, mean $\pm$ SD	1008 $\pm$ 286	944 $\pm$ 281
Gestational age, wk, mean $\pm$ SD	28.3 $\pm$ 2.3	27.7 $\pm$ 2.4
Female, n (%)	18 (67)	15 (47)
Multiple births, n (%)	8 (30)	13 (41)
Age at entry, h, mean $\pm$ SD	5.3 $\pm$ 3.9	5.2 $\pm$ 3.3
Prenatal steroids, n (%)	18 (67)	18 (56)
Mechanical ventilation, n (%)	27	32
Nasal CPAP	1 (4)	2 (6)
CMV	20 (74)	28 (87)
HFO	6 (22)	2 (6)
Surfactant therapy, n (%)	20 (74)	22 (69)
Sedation, n (%)	11 (41)	10 (31)
Midazolam	6 (22)	8 (25)
Fentanyl	1 (4)	1 (3)
Midazolam plus fentanyl	4 (15)	1 (3)
Baseline hemoglobin, g/dL, mean $\pm$ SD	14.5 $\pm$ 2.2	14.4 $\pm$ 2.3

CPAP indicates continuous positive airway pressure; CMV, conventional mechanical ventilation; HFO, high-frequency oscillatory ventilation.

# Cardiovascular Support for Low Birth Weight Infants and Cerebral Hemodynamics: A Randomized, Blinded, Clinical Trial

Adelina Pellicer, MD\*; Eva Valverde, MD\*; María Dolores Elorza, MD\*; Rosario Madero, MD‡; Francisco Gayá, EE‡; José Quero, MD, PhD\*; and Fernando Cabañas, MD, PhD\*

PEDIATRICS Vol. 115 No. 6 June 2005 1501

- Значимых отклонений в показателях между двумя инотропами не было
- Адреналин более существенно увеличивал ЧСС
- Оба инотропа давали значимое увеличение церебрального кровотока, где паттерн колебания зависел от ГВ
- Адреналин был эффективнее у новорожденных с меньшим ГВ, чем Допамин

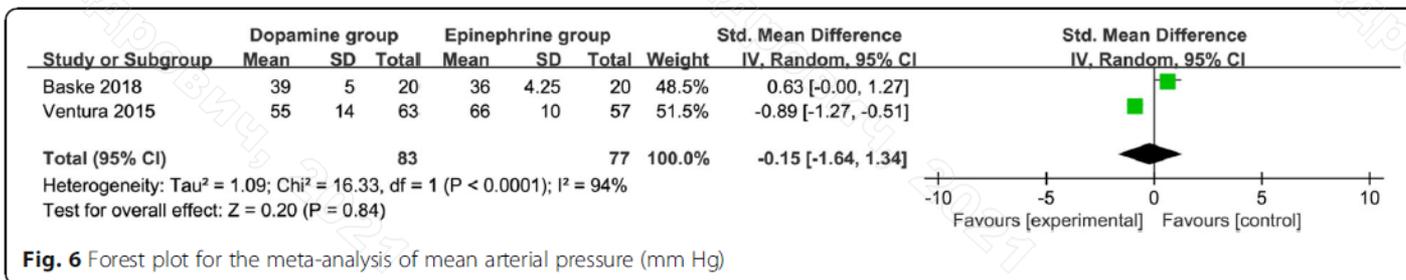
## The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Ital J Pediatr.* 2020 Jan 14;46(1):6. doi: 10.1186/s13052-019-0768-x.

**Table 1** Characteristics of included studies

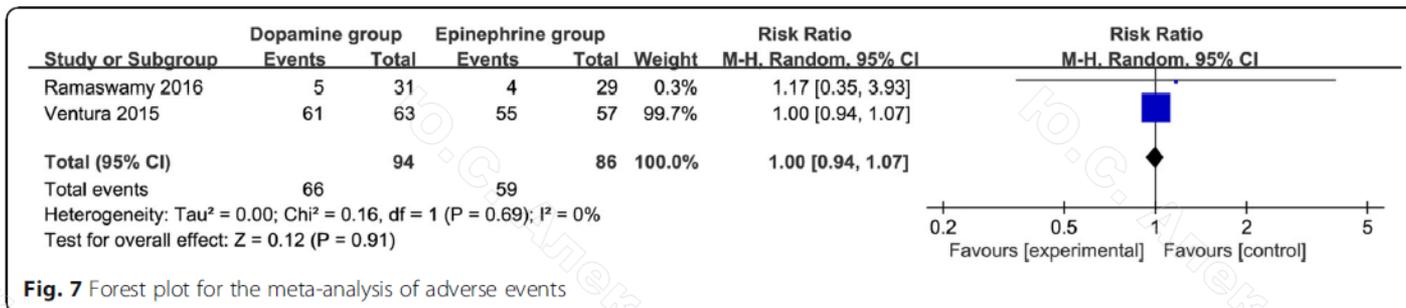
NO.	Author	Dopamine group						Epinephrine group						Jada scores
		Number	Age	Male (n)	Weight (g)	Mechanical ventilation requirement (n)	Methods	Number	Age	Male (n)	Weight (g)	Mechanical ventilation requirement (n)	Methods	
1	Baske 2018 [15]	20	-	13	1181 (892, 1540) g, median (interquartile range)	20	dopamine was initiated at 10 µg/kg/min, increased to 15µg/kg/min, thereafter to 20µg/kg/min (31–45 min) for neonatal septic shock	20	-	14	1100 (926, 1400) g	17	epinephrine was initiated at 0.2µg/kg/min, increased to 0.3 µg/kg/min, thereafter to 0.4 µg/kg/min (31–45 min).	4
2	Ramaswamy 2016 [16]	31	4 (0.8–8) years, median (interquartile range)	15	-	17	dopamine (in incremental doses, 10 to 15 to 20 µg/kg/min) till end points of resolution of shock for pediatric septic shock	29	7 (1–11) years	15	-	10	epinephrine (0.1 to 0.2 to 0.3 µg/kg/min) till end points of resolution of shock	4
3	Ventura 2015 [17]	63	39.6 ± 46.3 months	35	-	-	dopamine (5–10 µg/kg/min) through a peripheral or intraosseous line for pediatric septic shock	57	56.9 ± 58.2, months	35	-	-	epinephrine (0.1–0.3 µg/kg/min) through a peripheral or intraosseous line	4

BMI body mass index

**The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: a meta-analysis of randomized controlled studies.** *Ital J Pediatr.* 2020 Jan 14;46(1):6. doi: 10.1186/s13052-019-0768-x.



**Fig. 6** Forest plot for the meta-analysis of mean arterial pressure (mm Hg)



**Fig. 7** Forest plot for the meta-analysis of adverse events

Дофамин и адреналин демонстрируют сопоставимые эффекты на реверсию шока через 1 час, смертность, развитие аритмий, САД и побочные действия.

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

Препарат	Начало действия, мин	Длительность действия, мин	Время полураспада, мин	Биотрансформация	Экскреция
Адреналин	1,5 – 2,0	5 – 7	2	Все ткани	Почки
Норадреналин	0,5	2	2	Печень, плазма	Почки
Дофамин	7 – 10	3 - 5	5	Печень, плазма	Почки
Эфедрин	1	5 – 10	4 ч	Печень	Почки
Добутамин	7 - 10	3 – 5	2	Печень	Почки, печень
Изопротеренол	3 – 5	2 – 4	1,5 - 2,0	Легкие	Почки, печень
Допексамин	5 - 7	10 - 15	7 - 11	Печень	Почки
Мезатон	1 – 2	5	2 – 3	Печень	Почки
Метоксамин	1 -2	5 - 8	2 - 5	Печень	Почки

\* Временные интервалы указаны при условии болюсного введения лекарственного средства 56

# Синтетические препараты

---

Добутамин

Допексамин

Дигоксин

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Изопротеренол

# ДОБУТАМИН

- Добутамин — смесь двух изомеров, из которых левовращающий оказывает преимущественно  $\alpha$ -миметическое действие, а правовращающий воздействует на  $\beta$ -рецепторы.
- Вазоконстрикторный эффект стимуляции  $\alpha$ -рецепторов нейтрализуется сосудорасширяющим эффектом стимуляции  $\beta_2$ -рецепторов в результате чего суммарный сосудистый эффект добутамина сводится к незначительным изменениям ОПСС.
- Увеличение сократимости миокарда вследствие положительного инотропного действия добутамина достигается стимуляцией  $\beta_1$  и  $\alpha$ -рецепторов, тогда как увеличение ЧСС — стимуляцией  $\beta_1$ -рецепторов.
- Вот почему положительные инотропные эффекты добутамина существенно более выражены, чем хронотропные.

# ДОБУТАМИН

- Главный метаболит — 3-О-метилдобутамин, потенциальный ингибитор  $\alpha$ -адренорецепторов.
  - Таким образом, вазодилатация может быть опосредована действием этого метаболита.
- Начальная скорость инфузии обычно составляет 5 мкг/кг/мин. Далее скорость титруется до получения эффекта до 20 мкг/кг/мин.

# Гемодинамические эффекты добутамина

<b>ЧСС</b>	Увеличивается
<b>Сократимость</b>	Увеличивается
<b>СВ</b>	Увеличивается
<b>АД</b>	Обычно увеличивается, может оставаться без изменений
<b>ОПСС</b>	Снижается за счет дилатации сосудистого русла; легкое повышение может быть у пациентов, получающих небольшие дозы $\alpha$ -блокаторов или $\beta$ -блокаторы
<b>LVEDP (КДДЛЖ)</b>	Снижается
<b>ДЛП</b>	Снижается
<b>ЛСС</b>	Снижается

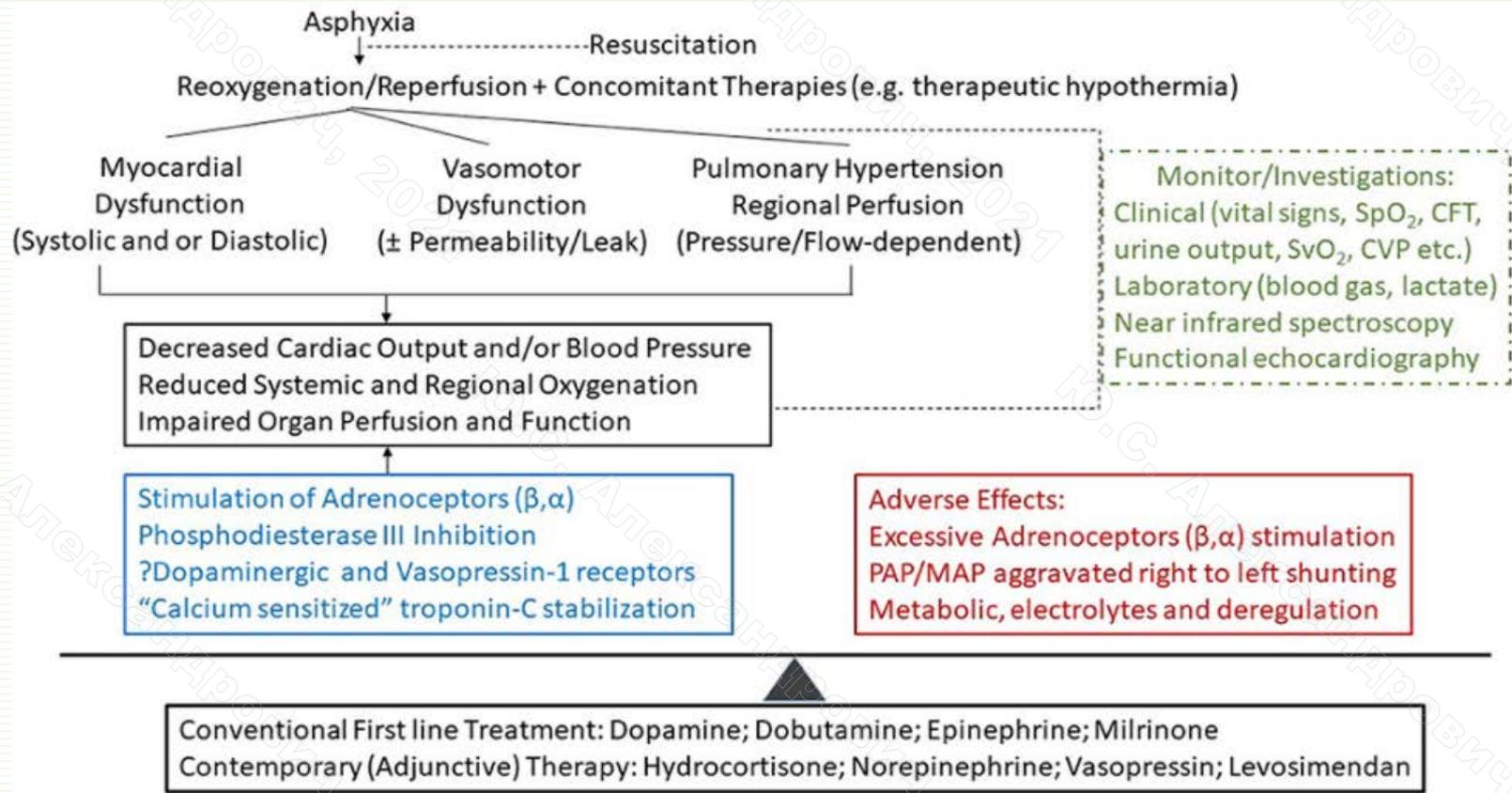
Neonatal hypotension: Dopamine or dobutamine? Samir Gupta <sup>a,\*</sup>, Steven M. Donn <sup>b</sup>

**Table 1**  
Methods for haemodynamic assessment.

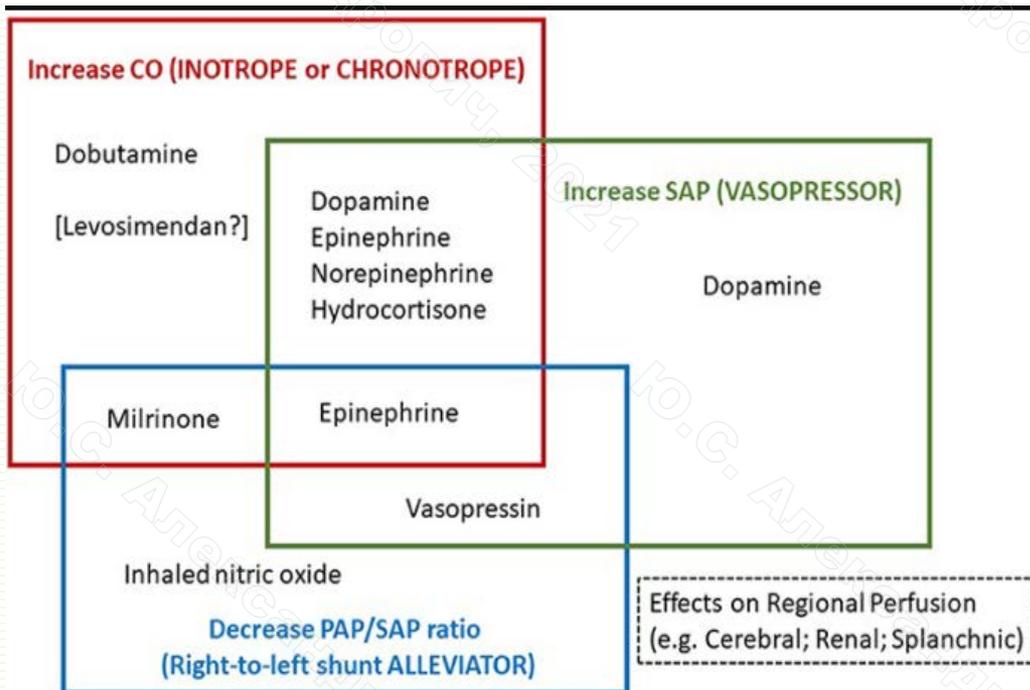
	Clinical	Non-invasive	Invasive
Heart (pump)	Heart rate	Echocardiogram Electrocardiogram Non-invasive cardiac output monitoring	Intracardiac catheterization
Artery (after-load)	Pulse volume	Non-invasive blood pressure	Intra-arterial blood pressure
Capillary	Capillary refill	Pulse-oximetry Transcutaneous oximetry	—
End-organ (perfusion)	Urine output Skin colour Core–peripheral temperature difference Lactate	Near infra-red spectroscopy	Arterial blood gas Mixed venous saturation
Veins (pre-load)	Jugular venous pressure	Echocardiography	Central venous pressure

1. Выбор инотропных препаратов в клинической практике до сих пор в значительной степени определяется личными предпочтениями клинициста, а не доказательной базой, и параметрами, используемыми для принятия решений, что в настоящее время обсуждается.
2. Объективная роль эхокардиографии и других инструментов оценки сейчас получает все большее признание при оценке гемодинамического профиля (контракtilьная способность миокарда, преднагрузка, или постнагрузка).
3. Титрование инотропов и тщательный мониторинг необходимы для объективной оценки и поддержания тканевой перфузии.

# Инотропная поддержка у новорожденных с асфиксией



# Инотропная поддержка у новорожденных с асфиксией



Препараты классифицируются по 3 конкретным функциям поддержки сердечно-сосудистой системы;

(а) для увеличения сердечного выброса (CO),

(б) для увеличения системного артериального давления (САД) или

(в) для снижения соотношения легочного артериального давления (ДЛА) к САД.

# ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

---

Амринон

Милринон

Эноксимон

Пироксимон

# МИЛРИНОН

- ❑ В 15 раз более активен, чем Амринон
- ❑ Не имеет такого вазодилататорного эффекта, как Амринон

# Гемодинамические эффекты милринона

ЧСС	Обычно остается без изменений; может незначительно увеличиваться при использовании повышенных доз
СВ	Увеличивается
АД	Непостоянный эффект
ОПСС и ЛСС	Снижается
Преднагрузка	Снижается
Потребление кислорода миокардом	Часто остается без изменений

Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. / Chest 1996 – Vol. 109 – P.1302-12.

- ❑ Милринон значительно увеличивает СВ и уменьшает легочную гипертензию, практически не влияя на АД и время наполнения капилляров.
- ❑ Использование милринона в сочетании с традиционными катехоламинами значительно улучшает функцию сердечно-сосудистой системы.

Kulasekaran K, Sargent P, Flenady V.  
**Milrinone for the treatment of cardiac  
dysfunction in neonates.** (Protocol)  
*Cochrane Database of Systematic Reviews*  
2004, Issue 4. Art. No.: CD004952.  
DOI: 10.1002/14651858.CD004952

Paradisis M, Jiang X, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M, Osborn D.

Population pharmacokinetics

and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. /

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 – Vol. 92 – № 3 – P. F204-9.

- Использование милринона в дозе насыщения 0,75 мг/кг/мин в течение трех часов с последующим микроструйным введением в дозе 0,2 мг/кг/мин в последующие 18 часов обеспечивает оптимальную концентрацию милринона в плазме крови.

# КАЛЬЦИЙ

- Рекомендации по использованию кальция в СЛР ограничены несколькими специфическими ситуациями
- Внутриклеточный кальций играет важную роль в процессах клеточной гибели, однако ни одно исследование не доказало, что транзиторная гиперкальциемия ухудшает исход после остановки сердца

# КАЛЬЦИЙ

## □ Опасные эффекты гипокальциемии

- Снижение сократимости миокарда
- Снижение ОПСС
- Уменьшение секреции катехоламинов
- Уменьшение чувствительности сердца и сосудов к катехоламинам

# Гемодинамические эффекты кальция

ЧСС	Остается без изменений или снижается (парасимпатический эффект)
Сократимость	Возрастает (особенно при гипокальциемии)
АД	Возрастает
ОПСС	Увеличивается (может снижаться при гипокальциемии)
Преднагрузка	Незначительные изменения
СВ	Непостоянный эффект

# Гемодинамические эффекты дигоксина

<b>ЧСС</b>	Снижается
<b>УО</b>	Возрастает
<b>ОПСС</b>	Снижается
<b>Потребление кислорода миокардом</b>	Снижается

# Дозозависимые эффекты препаратов дигиталиса

<b>Возраст</b>	<b>Общая доза препаратов дигиталиса (мкг/кг/мин)</b>	<b>Ежедневная доза (процент общей дозы при ненарушенной функции почек)</b>
Новорожденные	15-30	20-35%
2 мес. – 2 года	30-50	25-35%
2 года – 10 лет	15-35	25-35%
> 10 лет	8-12	25-35%

# ДОЗАНЫСЫЩЕНИЯДИГОКСИНА

<b>Постконцептуальный возраст, недели</b>	<b>Внутривенно мкг/кг/сутки</b>	<b>Per os (мкг/кг/сутки)</b>
$\leq 29$	15	20
30 – 36	20	25
37 – 48	30	40
$\geq 49$	40	50

# ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ДИГОКСИНА

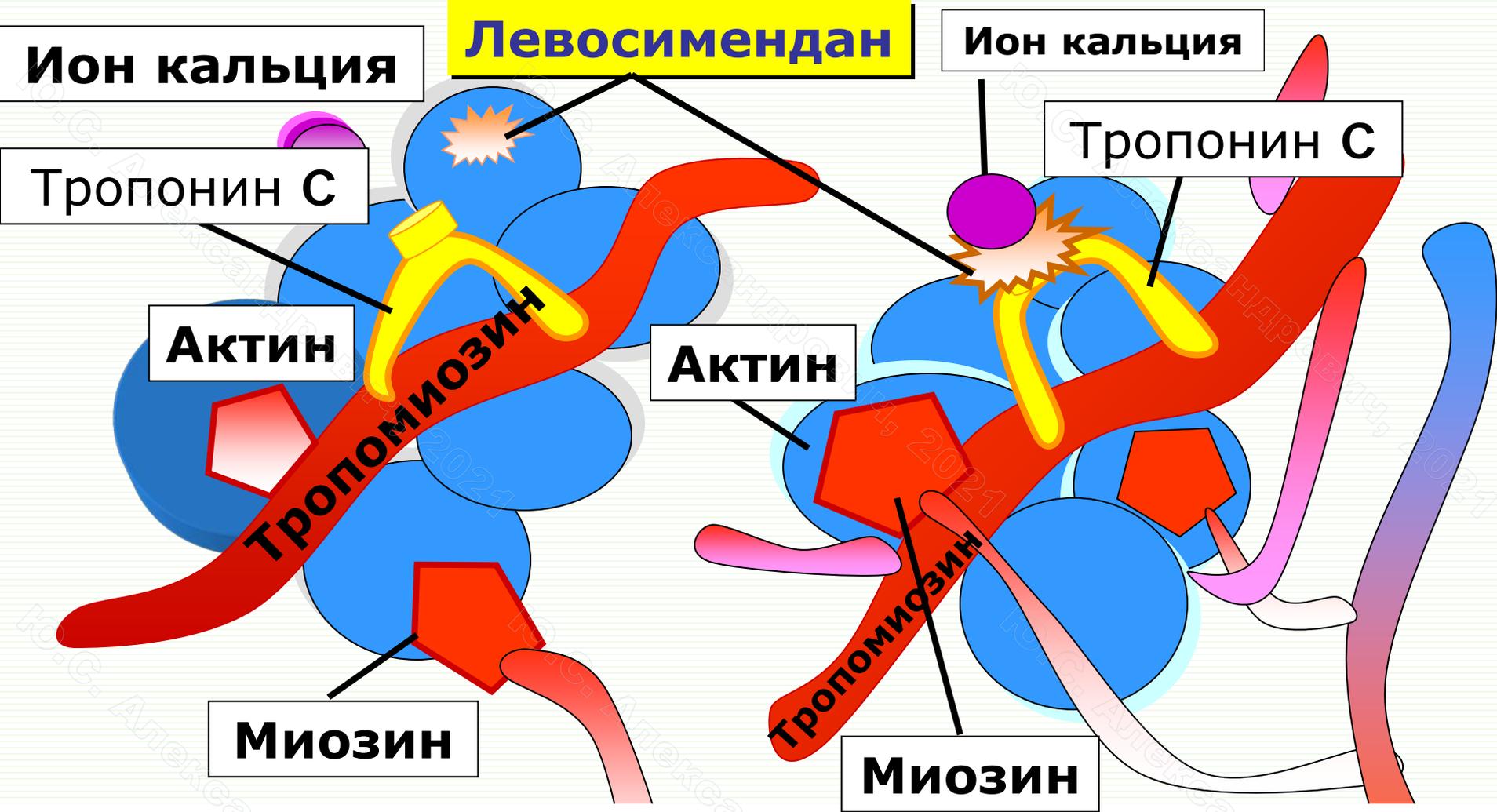
Постконцептуальный возраст, недели	Внутривенно, мкг/кг	Per os, мкг/кг	Интервал, часы
$\leq 29$	4	5	24
30 – 36	5	6	24
37 – 48	4	5	12
$\geq 49$	5	6	12

**Доза подбирается в зависимости от клинической эффективности действия препарата!**

# СОВМЕСТИМОСТЬ ДИГОКСИНА С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ВВЕДЕНИИ

**ДИГОКСИН НЕСОВМЕСТИМ!:**

- Амиодарон
- Добутамин
- Флуконазол



В отличие от инотропных препаратов, кальциевые сенситайзеры, такие как левосимендан, увеличивают силу сокращения без изменения концентрации кальция в цитоплазме и не увеличивая его приток в кардиомиоцит, связываясь с тропонином С и увеличивая чувствительность сократительных белков к кальцию. Левосимендан связывается с тропонином преимущественно во время систолы и, в гораздо меньшей степени, в диастолу.

# Гемодинамические эффекты левосимендана

ЧСС	Увеличивается
СВ	Увеличивается
ОПСС	Снижается
САД	Остается без изменений
ДЗЛК	Остается без изменений
Потребление кислорода миокардом	Остается без изменений

<http://athero.ru/levosimendan.htm>

- В марте 2003 г. в Российской Федерации зарегистрировано новое лекарственное средство для лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности (СН) — “сенситизатор кальция” со свойствами вазодиллятатора левосимендан

Jonathan R. Egan, Andrew J. B. Clarke, Stephen Williams, Andrew D. Cole, Julian Ayer, Stephen Jacobe, Richard B. Chard, David S. Winlaw.

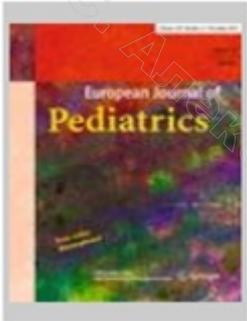
**Levosimendan for Low Cardiac Output: A Pediatric Experience.** / Journal of Intensive Care Medicine. 2006 – Vol. 21 – № 3 – P. 183-187

- Использовали левосимендан у 19 детей с положительным эффектом — отмечалось улучшение показателей центральной гемодинамики, тканевой перфузии и увеличение сердечного выброса.

# First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. Osthaus W.A. et al.,

European Journal of Pediatrics (2009)

V.168, Issue: 6, P.735-740.



Levosimendan is a calcium-sensitizing agent with effective inotropic properties. It has been shown to improve cardiac function, hemodynamic performance, and survival in adults with severe heart failure. However, the effect of Levosimendan in pediatric cardiac surgery has not yet been investigated. Thus, we report on our experience with the intraoperative application of Levosimendan in seven infants (body weight range 2.6-6.3 kg) with severe myocardial dysfunction after complex congenital heart surgery. During the administration of Levosimendan, the heart rate, mean arterial blood pressure, and central venous pressure did not change. The mean arterial lactate level significantly decreased 24 and 48 h after the first infusion compared to baseline. Central venous oxygen saturation increased significantly 24 and 48 h after the onset of Levosimendan infusion. We found intraoperatively administered Levosimendan to be well tolerated in the seven infants with severe myocardial dysfunction after complex congenital heart surgery. Levosimendan is a new rescue drug which has beneficial effects, even in pediatric cardiac surgery.

## Acute Effects of Levosimendan on Cerebral and Systemic Perfusion and Oxygenation in Newborns: An Observational Study

María del Carmen Bravo<sup>a</sup>, Paloma López<sup>a</sup>, Fernando Cabañas<sup>a</sup>, Jesús Pérez-Rodríguez<sup>a</sup>, Elia Pérez-Fernández<sup>b</sup>, Adelina Pellicer<sup>a</sup>

*Neonatology* 2011;99:217-223 (DOI: 10.1159/000314955)

**Background:** Cardiovascular drugs play a major role in the pre- and postoperative care in neonates with congenital heart disease. Management strategies aim to optimise contractility, improve diastolic function, maintain adequate preload, and reduce afterload. Levosimendan, a novel inodilator agent, enhances myocardial contractility and causes peripheral and coronary vasodilation. **Objectives:** A systematic approach was used to evaluate the acute haemodynamic effects of levosimendan in critically ill infants with low cardiac output syndrome (LCOS). **Methods:** Infants received a continuous infusion of levosimendan, at a dose increased stepwise (range 0.1–0.2 µg/kg/min), during 48 h. Two near-infrared units were used to assess cerebral (frontal-parietal, c) and peripheral (thigh, p) perfusion and oxygenation. The changes in cerebral blood volume ( $\Delta$ CBV), cerebral (c $\Delta$ HbD) and peripheral (p $\Delta$ HbD) intravascular oxygenation and the cerebral (cTOI) and peripheral (pTOI) tissue oxygenation index that followed levosimendan administration were continuously monitored. Blood pressure, heart rate, and temperature were continuously recorded. In addition, baseline and end-of-study pH, blood gases, lactate and haematocrit were determined. **Results:** Seven doses of levosimendan were investigated. The mean study time was 13.3 (7–19) h. Levosimendan produced an increase in c $\Delta$ HbD ( $p < 0.05$ ) and p $\Delta$ HbD (NS) and a decrease in heart rate ( $p < 0.001$ ) and lactate ( $p < 0.05$ ). Trends showed an increase in mean blood pressure (NS). These results were independent of the effect of time. Mixed linear model analysis identified blood pressure changes and levosimendan as factors independently associated with c $\Delta$ HbD. **Conclusions:** Levosimendan improves cerebral and systemic perfusion and oxygenation in critically ill infants suffering from LCOS.

**Левосимендан ↑ системную и церебральную перфузию и оксигенацию у новорожденных в критическом состоянии с синдромом низкого сердечного выброса.**

# Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a prospective randomized controlled trial

*Critical Care* 23, Article number: 428 (2019) Published: 30 December 2019

Изучение безопасности и эффективности профилактического введения левосимендана педиатрическим пациентам в качестве средства предотвращения синдрома низкого сердечного выброса (LCOS) на основе данных гемодинамики, биомаркеров и фармакокинетики.

Исследовано 187 пациентов, из которых 94 и 93 получали левосимендан и плацебо соответственно.

**Выводы:** профилактическое введение левосимендана было безопасным для детей и имело некоторую пользу для послеоперационных гемодинамических параметров, но не обеспечило значительного улучшения в отношении LCOS или 90-дневной смертности по сравнению с плацебо.

# Circulation

## Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants

### A Comparison of Low-Flow Cardiopulmonary Bypass and Circulatory Arrest



Gil Wernovsky, MD; David Wypij, PhD; Richard A. Jonas, MD; John E. Mayer Jr, MD; Frank L. Hanley, MD; Paul R. Hickey, MD; Amy Z. Walsh, RN; Anthony C. Chang, MD; Aldo R. Castañeda, MD, PhD; Jane W. Newburger, MD, MPH; David L. Wessel, MD

## ■ VASOPRESSOR SCORE (INOTROPIC SCORE, CATHECHOLAMINE INDEX)

Score used to describe the dose of vasopressors used.

$$\text{inotropic score} = (\text{dopamine dose} \times 1) + (\text{dobutamine dose} \times 1) + (\text{adrenaline dose} \times 100) + (\text{noradrenaline dose} \times 100) + (\text{phenylephrine dose} \times 100)$$

$$\text{vasopressor dependency index} = \text{inotropic score}/\text{MAP}$$

Data from Cruz, D. N. et al. *JAMA* 301(23) (2009), 2445–2452.

$$\text{Wernovsky IS} = \text{dopamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamine dose } (\mu\text{g/kg/min})$$

$$+ 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})$$

$$\text{VIS} = \text{IS} + 10 \times \text{milrinone dose } (\mu\text{g/kg/min})$$

$$+ 10,000 \times \text{vasopressin dose } (\text{U/kg/min})$$

$$+ 100 \times \text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})$$

# Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis\*

McIntosh, Amanda M. MD<sup>1</sup>; Tong, Suhong MS<sup>2</sup>; Deakyne, Sara J. MPH<sup>3</sup>; Davidson, Jesse A. MD, MPH<sup>4</sup>; Scott, Halden F. MD<sup>5</sup>

**TABLE 1. Demographic, Treatment, and Outcome Characteristics of Patient Population**

N = 138	Median (IQR) or n (%)
<b>Demographics</b>	
Age (yr)	8.8 (4.7–14.4)
Male	74 (54.0%)
Complex chronic condition	97 (70.1%)
Pediatric Index of Mortality 3 score	2.1 (1.4–5.3)
<b>Treatment characteristics</b>	
Initial VIS (n = 138)	5 (0–10)
VIS at 6 hr (n = 137)	5 (0–11)
VIS at 12 hr (n = 137)	6 (0–10)
VIS at 24 hr (n = 133)	0 (0–8.1)
VIS at 48 hr (n = 131)	0 (0–3)
VIS max (n = 138)	10.5 (7–20)
Initial lactate	2.1 (1.4–3.6)
Bolus fluid in 24 hr (mL/kg)	55.4 (32.7–70.0)
Arrival to antibiotic (min)	77 (47–183)
Vasopressor days	2 (2–3)
<b>Primary outcomes</b>	
Ventilator days	0 (0–4)
ICU length of stay (hr)	85 (38–179)
<b>Secondary outcomes</b>	
Intubation	46 (33.3%)
Composite outcome	12 (8.7%)
Cardiac arrest	12 (8.7%)
Death during hospitalization	8 (5.8%)
Extracorporeal membrane oxygenation	1 (0.7%)

IQR = interquartile range, VIS = Vasoactive-Inotropic Score.

Оценка по VIS легко рассчитывается. VIS через 48 часов после поступления в ОРИТ, независимо связана с длительностью пребывания в ОРИТ и длительностью вентиляции. VIS в течение 12 часов независимо связана с риском остановки сердца, смертью или потребностью в ЕСМО. При сепсисе у детей VIS надежный маркер повреждения ССС.



## An Empirically Derived Pediatric Cardiac Inotrope Score Associated with Pediatric Heart Surgery

Punkaj Gupta MBBS <sup>1</sup> ✉, Mallikarjuna Rettiganti PhD <sup>2</sup>, Andrew Wilcox RN <sup>1</sup>, Mai-Anh Vuong-Dac BS <sup>1</sup>, Jeffrey M. Gossett MS <sup>2</sup>, Michiaki Imamura MD, PhD <sup>3</sup>, Avishek Chakraborty PhD <sup>4</sup>

Цель: создать показатель для прогнозирования исходов после педиатрической кардиохирургии, основываясь на дозах используемых инотропов.

Исходы: внутрибольничная смертность, продолжительность пребывания в стационаре и смертность.

Исследовано 1030 детей в возрасте от 0 до 18 лет, имеющих сердечную недостаточность (с или без сердечно-легочного шунтирования). Анализировались данные о самых высоких дозах четырех наиболее часто используемых инотропов (адреналина, норэпинефрина, дофамина и милринона) в первые 24 часа после кардиохирургических операций.

Предложенный эмпирический PCIS показатель продемонстрировал высокую степень дискриминации для прогнозирования результатов у детей, перенесших операции на сердце.

# Vasoactive-Inotrope Score Trajectories and Outcomes in the Pediatric ICU

Critical Care Medicine: January 2021 - Volume 49 - Issue 1 - p 653

- 1828 пациентов, 309 из них (16,9%) умерли.
- Критерии включения — потребность в инфузии вазоактивных препаратов в течение 24 часов после поступления.
- Критерии исключения — кардиальные операции.
- VIS рассчитывали в первые 72 часа после поступления.
- Первичный исход — внутрибольничная летальность, вторичные исходы — синдром полиорганной недостаточности (СПОН) на 7-й день и дни без госпитализации (ДБГ) на 28-й день.
- Авторы предположили, что моделирование траектории VIS у детей с шоком в острой фазе критического состояния выявит различные клинически значимые группы.

# Vasoactive-Inotrope Score Trajectories and Outcomes in the Pediatric ICU

Critical Care Medicine: January 2021 - Volume 49 - Issue 1 - p 653

- **«Легкий, быстро разрешающийся шок»**  
( $n=853$  [47%], летальность 9%)
- **«Средний, медленно разрешающийся шок»**  
( $n=422$  [23%], смертность 15%)
- **«Умеренный длительный шок»**  
( $n=312$  [17%], летальность 21%)
- **«Тяжелый длительный шок»** ( $n=241$  [13%], летальность 40%).
- Наблюдалась значительная разница в смертности, СПОН на 7-й день и сепсисе ( $p < 0,001$ ).
- Не было значимых различий в возрасте ( $p=0,72$ ) или ДБГ на 28 день ( $p=0,6$ ).
- Группы «Легкий, быстро разрешающийся шок» и «Тяжелый, продолжительный шок» были определены в течение первых 24 часов.
- Группы «Умеренный, медленно разрешающийся» и «Умеренный, продолжительный шок» были неотличимы в первые 24 часа после госпитализации, но различались по внутрибольничной летальности, СПОН на 7-й день и ДБГ.
- **ВЫВОДЫ:** выявлено 4 различные группы по траектории VIS, которые имели различное течение, смертность и клинические характеристики. 90

## Role of terlipressin in the treatment of infants and neonates with catecholamine-resistant septic shock.

Leone M, Martin C.

Département d'Anesthésie et de Réanimation et Centre de Traumatologie, Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, 13915 Marseille 20, France. marc.leone@ap-hm.fr

### Abstract

The present paper is aimed at reviewing new findings on the use of terlipressin in children with septic shock. The level of evidence based on the data available in the literature is very low. Three series of cases and four isolated cases report on the use of terlipressin in children with catecholamine-refractory septic shock. The aggregated population represents 39 children. The dosages of boli vary from 7 microg/kg twice a day to 2 microg/kg every 4 hours. Low-dose continuous infusion has also been described. Terlipressin injection is associated with an approximately 30% increase in blood pressure. Mortality of these children with catecholamine refractory septic shock is 54%. The paucity of most reports does not make it possible to conclude on the global and microcirculatory effects of this treatment. Future studies are required before any recommendations on the use of terlipressin in children with septic shock can be made.

Дозы варьируют от 7 мкг/кг 2 р в день, до 2 мкг/кг 4 р в день. АД↑ на 30%.



## **Terlipressin as rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in a neonate with a congenital diaphragmatic hernia**

**Lefteris Stathopoulos<sup>a</sup>, Claire Nicaise<sup>a</sup>, Fabrice Michel<sup>a,c,\*</sup>, Laurent Thomachot<sup>a</sup>, Thierry Merrot<sup>b,c</sup>, Pierre Lagier<sup>a</sup>, Claude Martin<sup>a,c</sup>**

Использовали терлипрессин у новорожденного 38-недель гестации с изолированной врожденной диафрагмальной грыжей, персистирующей легочной гипертензией, системной гипотонией и гипоксемией, устойчивыми к обычной терапии. Болюс терлипрессина в дозе 20 мкг/кг и непрерывная инфузия со скоростью 5 мкг/кг/час способствовали увеличению насыщения крови кислородом с 75% до 98%, снижению FiO<sub>2</sub> со 100% до 40% и увеличению среднего АД с 28 до 46 мм рт ст.

# ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРЛИПРЕССИНА С ЦЕЛЬЮ УМЕНЬШЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ<sup>1</sup>, А. В. РОСТОВЦЕВ<sup>2</sup>, Е. С. КОНОНОВА<sup>2</sup>, О. В. РЯЗАНОВА<sup>1</sup>, Т. И. АКИМЕНКО<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Перинатальный центр, г. Воронеж, Россия

<sup>3</sup>Клиническая больница им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования:** оценка влияния агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессин) при оперативном родоразрешении у родильниц с высоким риском развития кровотечения при операции КС.

**Материал и методы.** Обследовано 60 женщин, родоразрешенных путем КС в плановом порядке, средний возраст которых составил 32,7 года, срок гестации — 38 недель. В 1-ю группу ( $n=30$ ) — пациентки, оперированные без применения препарата «Терлипрессин», 2-я группа ( $n=30$ ) женщины, которым интраоперационно сразу после пересечения пуповины внутриматочной (в место разреза на матке) вводили 0,4 мг терлипрессина. Интраоперационно измеряли объем кровопотери. АД и показатели гемодинамики оценивали во время операции и через 24 ч после операции в утренние часы.

**Результаты.** Выявлена статистически значимая разница в объеме интраоперационной кровопотери и потребности в гемотрансфузии. Терлипрессин приводил к уменьшению кровопотери на 37–50%.

**Выводы.** Использование терлипрессина в комплексной интенсивной терапии при операции КС у пациенток с высоким риском развития кровотечения позволяет существенно уменьшить объем интраоперационной кровопотери и снизить трансфузию компонентов донорской крови.

Mackie A.S., Booth K.L., Newburger J.W., Gauvreau K., Huang S.A., Laussen P.C., DiNardo J. A., del Nido P.J., Mayer J.E., Jonas R.A., McGrath E., Elder J., Roth S.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of triiodothyronine in neonatal heart surgery J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:810-816

- Использовали трийодтиронин в дозе 0,5 мкг/кг/час в течение 72 часов у новорожденных после искусственного кровообращения в неонатальной кардиохирургии. Трийодтиронин способствовал более быстрому достижению отрицательного жидкого баланса и стабилизации сердечного индекса.

# Принципы применения вазоактивных препаратов в интенсивной терапии

- Максимально раннее использование (начиная с ранних стадий недостаточности кровообращения — опережающая интенсивная терапия);
- Обязательное использование мониторинга центральной гемодинамики (инвазивного или неинвазивного);
- Использование препаратов максимально эффективных в минимальных дозах;
- Введение препаратов только с помощью специальных устройств (дозаторов, перфузоров) или капельно в большом разведении (требуется очень точная дозировка);
- Введение препаратов только в центральные вены;
- Сочетанное применение препаратов с положительным инотропным и вазодилатирующим действием;
- До и по мере использования препаратов необходимо устранить гиповолемию, электролитные нарушения, нарушения КОС, гипоксемию и гипотермию.

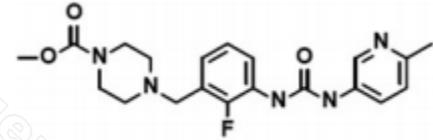
# ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛ



Селективный активатор сердечного миозина — связывается с каталитическим доменом миозина, который увеличивает скорость перехода миозина в актинсвязанное состояние.

## Direct Myosin Activation by Omecamtiv Mecarbil for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction.

Handb Exp Pharmacol. 2017;243:465-490.



Активаторы кардиального миозина — увеличивают время систолического изгнания, что сопровождается возрастанием сердечного выброса. Мишенью действия активаторов кардиального миозина являются сердечные миофиламенты, аномалию которых относят к числу основных патофизиологических факторов снижения инотропизма миокарда при СН.

Во время сокращения миозин образует так называемые мостики с актином, причем, будучи изначально слабым, с увеличением систолы это соединение становится все более прочным, что позволяет миозину сократиться с достаточной силой.

Активаторы кардиального миозина ускоряют «укрепление» актомиозинового соединения, благодаря чему улучшают инотропную функцию сердечной мышцы, не повышая при этом ее потребности в кислороде.

Препарат увеличивает время систолического изгнания, фракционное укорочение и ФВ ЛЖ.

# ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ВЫБОРА НАИБОЛЕЕ ПОДХОДЯЩЕГО ИНОТРОПА ПРИ ОСН

Table 1: Commonly Encountered Concomitant Conditions in Acute Heart Failure Patients and the Corresponding Inotrope of Choice

Commonly Encountered Concomitant Conditions in Acute Heart Failure	Inotrope of Choice
Hypotension	Norepinephrine Dobutamine Dopamine
Beta-blockade	Levosimendan Milrinone
Pulmonary hypertension	Levosimendan Milrinone
Acute cardiorenal syndrome	Dopamine Levosimendan Dobutamine
Heart failure of ischaemic aetiology	Levosimendan Dobutamine
Cardiopulmonary bypass surgery	Dobutamine Levosimendan Milrinone
Sepsis-related heart failure	Norepinephrine Dobutamine Levosimendan

# Инотропы для лечения кардиогенного шока у детей

**Добутамин** в дозе 5–20 мкг/кг/мин при кардиогенном шоке при сохранении АД для восстановления сердечного выброса (сильное соглашение).

Рекомендуется использовать **милринон** (непрерывная перфузия 0,5–0,75 мкг/кг/мин) в качестве альтернативы добутамину у детей с кардиогенным шоком, особенно у пациентов после кардиохирургических операций и в случаях с нарушением функции правого желудочка и / или ассоциированной легочной артериальной гипертензии (сильное соглашение).

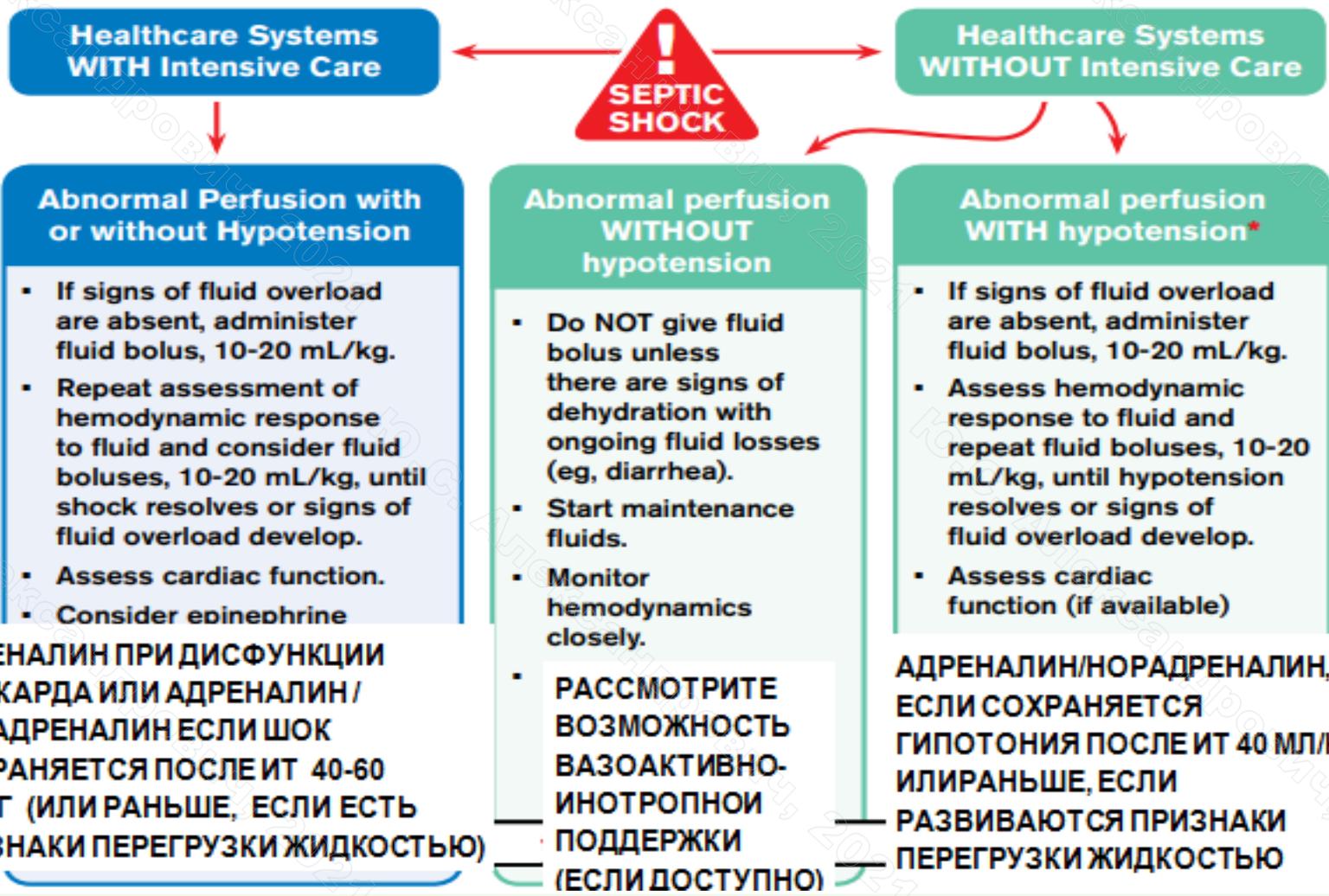
**Левосимендан** (непрерывная перфузия 0,1–0,2 мкг/кг/мин) — средство второго ряда у пациентов с кардиогенным шоком, которые не реагируют на обычную терапию (добутамин или милринон с или без диуретиков), особенно в послеоперационном периоде после кардиохирургии (полное согласие).

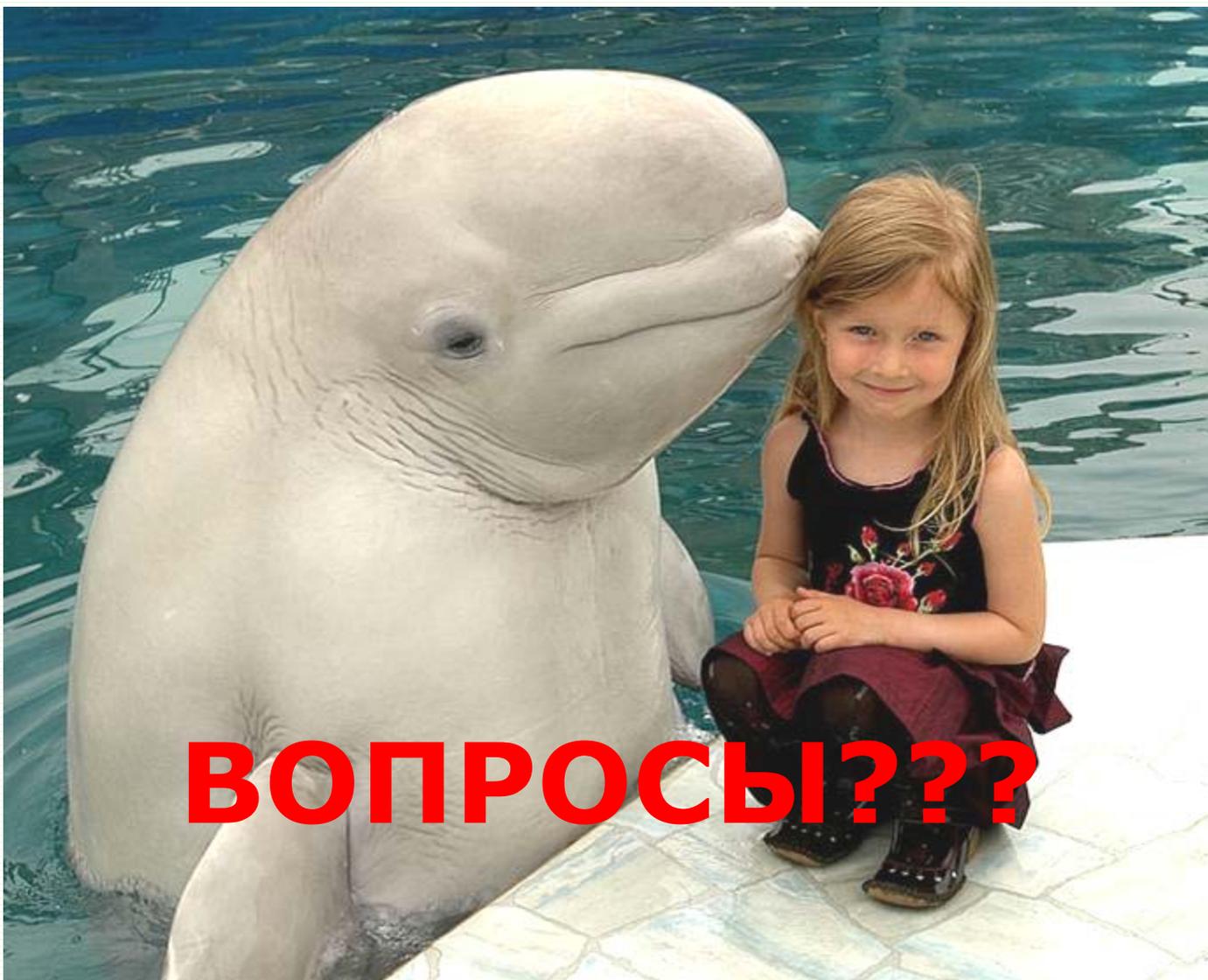
# Вазопрессоры для лечения кардиогенного шока у детей

Если вазопрессоры сочетаются с инотропами, чтобы достичь адекватного перфузионного давления, целесообразно использовать норадреналин в качестве препарата первой линии, особенно у пациентов с низким сердечным выбросом, низким сосудистым сопротивлением и стойкой гипотензией (полное согласие).

- Норадреналин следует заменить адреналином у детей инотропно-резистентным КШ (полное согласие).
- Не рекомендуется использовать дофамин для лечения кардиогенного шока у детей (полное согласие).
- Рекомендуется использовать терлипессин/ аргинин-вазопрессин как последнее средство лечения детей с КШ, устойчивому к вазопрессорам (норадреналин и адреналин) (полное согласие).

# Fluid and Vasoactive-Inotrope Management Algorithm For Children





**ВОПРОСЫ???**