

# Инфузионная терапия и применение инотропных препаратов в неонатологии



Горелик К.Д.

Детская городская больница №1  
Санкт-Петербург 2005

# Применение инотропных препаратов

- Повышение ударного и минутного объема кровообращения
- Повышение потребности миокарда в кислороде, но этот эффект нивелируется за счет возрастания коронарной перфузии
- Улучшение кровоснабжения органов и тканей



# Тактика применения инотропных препаратов

- Строго индивидуальный подход
- Контроль состояния гемодинамики
  - Клинические – показатели перфузии тканей (симптом «белого пятна», темп диуреза )
  - Инструментальные – ЭКГ, артериальное давление, SpO<sub>2</sub>, доплерография

# Условия реализации инотропного эффекта

- Адекватная преднагрузка  
(ликвидация гиповолемии)
- Отсутствие тяжелого  
метаболического ацидоза

# Локализация адренорецепторов и результаты их активации

- $\alpha_1$  – адренорецепторы

Локализация	Результат активации
Гладкая мускулатура кровеносных сосудов; предальвеолярный жом	Констрикция
Миокард	Увеличение силы сокращений
Селезенка	Констрикция
Радиальная мышца глаза	Сокращение (расширение зрачка)
Печень	Увеличение гликогена
ЦНС	Повышение локомоции

# Локализация адренорецепторов и результаты их активации

- $\alpha_2$  – адренорецепторы

Локализация	Результат активации
Окончания адренергических аксонов	Снижение освобождения катехоламинов
Кровеносные сосуды	Констрикция
Адренергические нейроны	Снижение активности
Жировая ткань	Угнетение липолиза
ЦНС	Успокоение; анальгезия; угнетение структур, активирующих сердечно-сосудистую систему
Островковая ткань поджелудочной железы	Снижение освобождения инсулина

# Локализация адренорецепторов и результаты их активации

- $\beta_1$  – адренорецепторы

Локализация	Результат активации
Синусовый узел	Повышение возбудимости, учащение ЧСС
Миокард	Увеличение силы сокращений
Атриовентрикулярный узел	Увеличение проводимости
Пучок и ножки Гиса	Увеличение автоматизма
Печень, скелетные мышцы	Увеличение гликогенолиза

# Локализация адренорецепторов и результаты их активации

- ДА1 – рецепторы

Локализация	Результат активации
Гладкая мускулатура сосудов: почек, брыжейки, кишечника, сердца, головного мозга	Релаксация
Мышечные клетки миокарда	Увеличение сердечного выброса
Гладкая мускулатура нижнего сфинктера пищевода, желудка, кишечника	Релаксация, ослабление сокращений
Радиальная мышца глаза	Сокращение (расширение зрачка)
Печень	Увеличение гликогена
ЦНС	Повышение локомоции



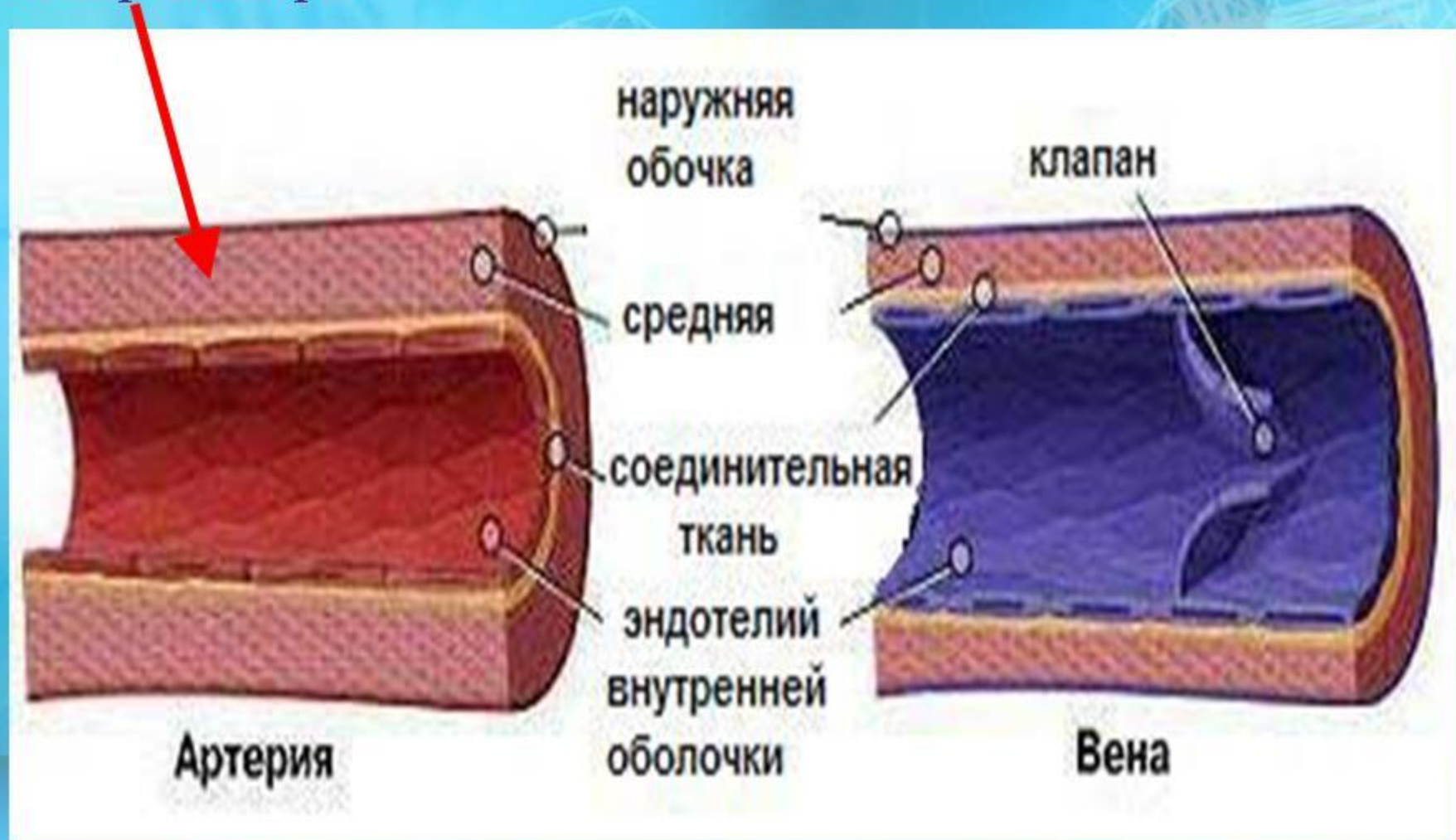
# Локализация адренорецепторов и результаты их активации

- $\beta_2$  – адренорецепторы

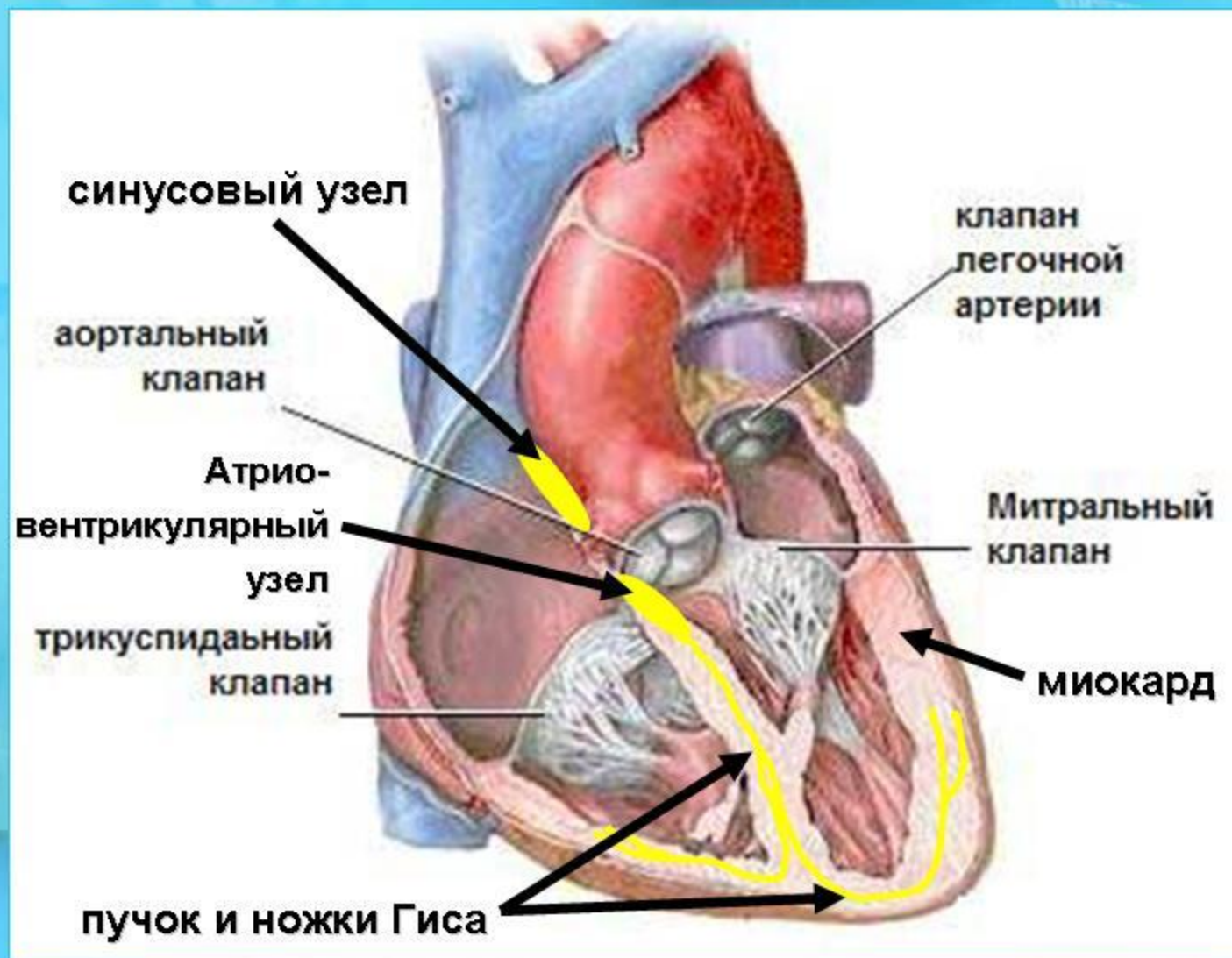
Локализация	Результат активации
Артериолы, особенно скелетных мышц	Релаксация
Гладкая мускулатура бронхов	Релаксация
Матка беременных	Ослабление и прекращение сокращений
Островковая ткань поджелудочной железы	Увеличение секреции инсулина
Окончания симпатических нервов	Увеличение высвобождения медиатора
Окончания холинергических нервов	Увеличение освобождения ацетилхолина

# Строение сосудов

ДА1-рецепторы



# $\beta_1$ - адренорецепторы



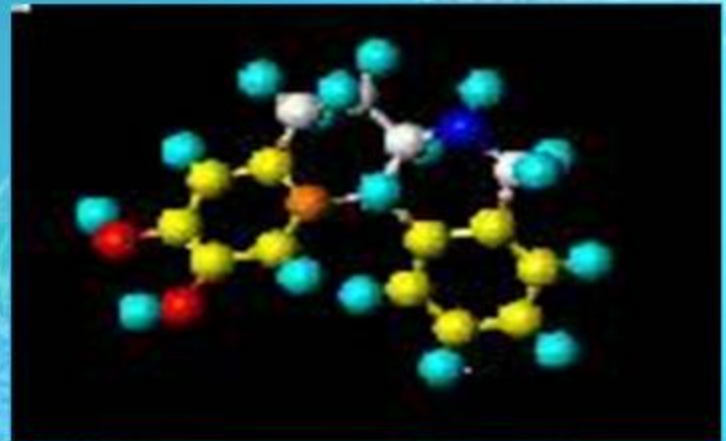
# Инотропные препараты, применяемые в неонатологии

- Дофамин
- Добутамин  
(добутрекс)
- Адреналин

# Дофамин

- **Фармакодинамика.**

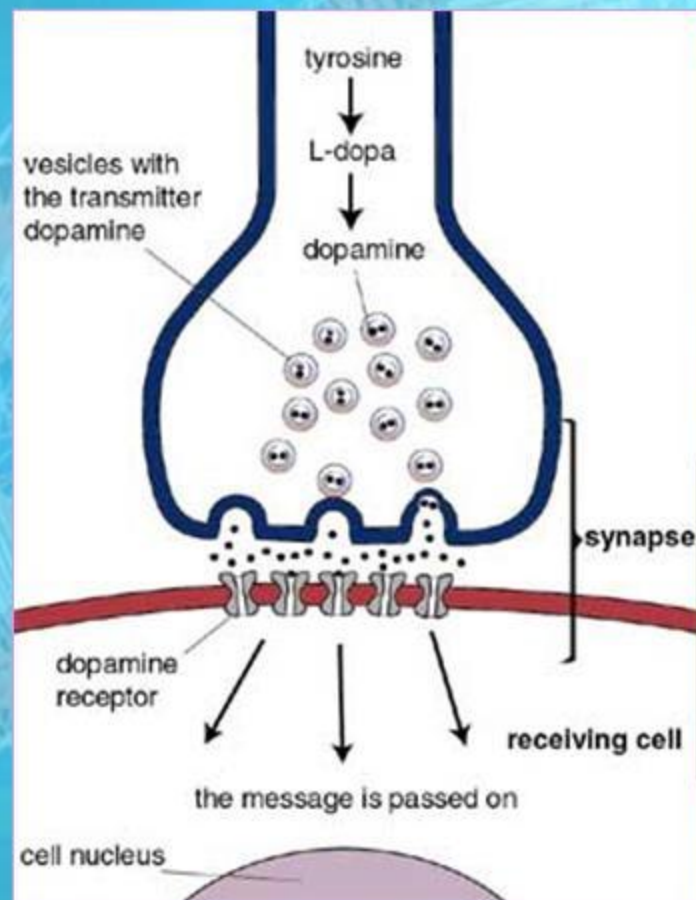
Дофамин является с одной стороны предшественником в синтезе норадреналина и адреналина в нейронах симпатической нервной системы и в мозговом слое надпочечников, а с другой стороны – нейромедиатором, выделяющимся из окончаний некоторых нейронов головного мозга и симпатической нервной системы.



# Дофаминовые рецепторы

- **ДА-R1** расположены в гладких мышцах стенки сосудов, соответственно их стимуляция приводит к расширению сосудов, в миокарде соответственно усиление работы сердца без увеличения частоты сердечных сокращений.
- **ДА-R2** расположены на мембране пресинаптических окончаний симпатических нервов, тормозит освобождение норадреналина.

Дофамин так же стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы.



# Дофаминовые рецепторы

- *$\beta_1$ - адренорецепторы*, их стимуляция приводит к развитию положительных инотропного и слабее выраженного хронотропного эффектов.
- *$\beta_2$ - адренорецепторы*, их стимуляция приводит к расширению сосудов, расслаблению бронхов и усилению освобождения норадреналина и ацетилхолина.
- *$\alpha$ - адренорецепторы*, при их стимуляции происходит сужение сосудов, при этом происходит торможение освобождения норадреналина за счет стимуляции пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов.

# Механизм действия и дозировка

- *1-3 мкг/кг/мин* Стимуляция ДА-Р<sub>1</sub>, следовательно, происходит увеличение кровотока в ЖКТ и почках, увеличение выведения натрия и воды почками.
- *3-10 мкг/кг/мин* Стимуляция β<sub>1</sub>- адренорецепторов, следовательно, инотропное действие, увеличение сердечного выброса, небольшое влияние на периферическое сосудистое сопротивление.
- *11-20 мкг/кг/мин* Стимуляция α- адренорецепторов, соответственно происходит вазоконстрикция, легочная вазоконстрикция различной степени, положительный хронотропный эффект.



# Фармакокинетика

- Дофамин является хорошим субстратом для ферментов, инактивирующих катехоламины, например - моноаминоксидазы. В связи с быстрым обменом дофамина:
  - Не назначают *per os*
  - Период полувыведения дофамина из плазмы крови равен нескольким минутам, его эффект развивается сразу после начала введения и заканчивается через 5-10 минут после окончания инфузии
- Метаболиты дофамина выводятся с мочой, за 24 часа экскретируется в виде метаболитов 80% введенной дозы дофамина

# Показания к применению

- Дофамин применяется для ликвидации острой сердечной недостаточности в связи с тем, что он при введении в дозировке 3-10 мкг/кг/мин
  - увеличивает ударный и минутный объем сердца, очень мало при этом, изменяя частоту сердечных сокращений
  - снижает венозный возврат крови к сердцу, т.е. преднагрузку
  - уменьшает постнагрузку, так как сердце выталкивает кровь при сниженном общем периферическом сопротивлении сосудов (расширяются сосуды скелетных мышц, сердца, легких, мозга, мезентериальные сосуды, увеличивается почечный кровоток, ликвидируется спазм прекапиллярных сфинктеров)
- Потребность миокарда в кислороде возрастает, однако она компенсируется возросшим коронарным кровотоком.

# Нежелательные эффекты

- Очень серьезным осложнением является возникающее при использовании дофамина *сужение сосудов конечностей*, вплоть до развития гангрены пальцев, кисти, стопы. Это может быть связано с тем, что дофамин облегчает освобождение норадреналина из симпатических окончаний и превращается в норадреналин *in vivo* даже в дозах 1,5 мкг/кг/мин.



# Нежелательные эффекты

- Риск особенно велик при попадании дофамина экстравазально, в артерию, в периферическую вену. Если это произошло, то следует немедленно прекратить инфузию и в тяжелых случаях рассматривают необходимость местной инфильтрации фентоламином через тонкую подкожную иглу.
- Фентоламин конкурирует с норадреналином за  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторы.

# Добутамин (Dobutamine)

- Добутамин является веществом прямо и избирательно возбуждающим  $\beta_1$ -адренорецепторы. Его не прямое действие на адренорецепторы выражено слабо.
- Добутамин увеличивает сократительную функцию миокарда в большей степени, чем частоту сокращений сердца.
- Так же он улучшает проведение импульсов через атриовентрикулярный узел. В отличие от дофамина, добутамин не влияет практически на почечный кровоток, не стимулирует ДА-Р.
- Добутамин способен возбуждать и  $\alpha$ -адренорецепторы повышая общее периферическое сопротивление сосудов, однако этот эффект проявляется только при очень высоких дозах



# Дозировка



- 2-20 мкг/кг/мин
- Как правило, дозы более 15 мкг/кг/мин не требуется.
- Обычная стартовая доза 2-5 мкг/кг/мин.

# Побочные действия

- У пациента с гиповолемией может вызвать гипотензию. Перед началом терапии добутамином рекомендуется провести волевическую нагрузку для адекватного венозного возврата.
- Может увеличиваться частота сердечных сокращений и укорачиваться диастолическое время, необходимое для коронарной перфузии, кислородный баланс миокарда нарушается. При скорости инфузии 7,5-10 мкг/кг/мин обычно отмечается нарастание частоты пульса на 10-20 %.
- Возможна ишемия при экстравазальном попадании препарата.

# Адреналин (Epinephrine)

## *Дозировка.*

- Начальная дозировка 0,05 мкг/кг/мин. Титрование дозы до желаемого эффекта, но не выше 1,0 мкг/кг/мин. Доза адреналина 0,05 мкг/кг/мин может быть эффективнее дозы дофамина > 15 мкг/кг/мин
- Возможна реализация эффекта в условиях декомпенсированного метаболического ацидоза





# Механизм действия

- Адреналин является эндогенным компонентом, образующимся из норадреналина. Он выделяется при стрессе и вызывает метаболические и гемодинамические реакции посредством воздействия на  $\beta_1$ -  $\beta_2$  и  $\alpha$ - адренорецепторы. Действие адреналина зависит от дозы и концентрации в плазме конкретного больного.
- $\beta_1$ - рецепторы особенно чувствительны к адреналину и активизируются очень малыми концентрациями в плазме, приводя к инотропному и хронотропному эффекту.
- Стимуляция  $\beta_2$  рецепторов приводит к дилатации сосудов ЖКТ и скелетной мускулатуры.

# Механизм действия



- Вазоконстрикция сосудов почек и кожи вследствие стимуляции  $\alpha$ - адренорецепторов развивается при любой дозировке, тогда как при высоких концентрациях преобладает вазоконстрикция сосудистого ложа легких, ЖКТ, скелетной мускулатуры, мозга и коронарных сосудов.
- С повышением концентрации, возрастает возбудимость миокарда, в виде предсердной и желудочковой аритмии, метаболический эффект проявляется при повышенных концентрациях в плазме, в виде гипергликемии из-за подавления освобождения инсулина. И как следствие к развитию лактат ацидоза

# Побочные эффекты

- Повышение потребления кислорода
- Тахикардия и гипертензия
- Высокие дозы вызывают вазоконстрикцию, что приводит к гипертензионному кризу, почечной недостаточности и гангрене дистальных отделов конечностей.

# Инфузионная терапия в неонатологии



# Инфузионная терапия

- Тщательная жидкостная и электролитная терапия необходима для лечения критических состояний у новорожденного.
- Неадекватная жидкостная терапия может привести к гиповолемии, гиперосмолярности, метаболическим нарушениям и почечной недостаточности.
- У недоношенных новорожденных избыточная жидкостная терапия приводит к отечному синдрому и нарушению функции легких.
- Избыточная жидкостная терапия может сопровождаться открытием боталлова протока и застойной сердечной недостаточностью, ВЖК, некротическим энтероколитом и БЛД.
- Рациональный подход к инфузионной терапии, основной ключ к успешной терапии критических состояний.

# Состав тела и площадь поверхности

- Состав тела (Body composition) плода меняется в процессе гестации с уменьшением процентного содержания воды.
- У плода и новорожденного имеется относительный избыток общей и внеклеточной жидкости
- Диурез новорожденных в первые дни жизни должен соответствовать с физиологическим
- Поверхность тела новорожденного относительно массы тела сравнительно велика и увеличивается с уменьшением массы тела при рождении. Поэтому неощутимые потери воды будут относительно самыми большими при низком весе и укороченном сроке внутриутробного развития.

# Гормональное влияние

- Активация в первую неделю жизни системы Ренин-ангиотензин, что проявляется повышенным сосудистым тонусом и повышенным уровнем альдостерона.
- Повышенный уровень альдостерона усиливает реабсорбцию натрия, что приводит к нарушению выведения повышенных или внезапно возросших количеств натрия
- Уровень аргинина-вазопрессина повышается после рождения. И секреция его возрастает в ответ на стресс: роды, РДС, асфиксия, ИВЛ, пневмоторакс, ВЖК.

# Почечный кровоток

- После рождения почечный кровоток возрастает в ответ на повышенное давление крови (ренин-ангиотензин) наряду с увеличением скорости гломерулярной фильтрации.
- Однако почки новорожденного менее приспособлены к выведению воды, чем почки месячного ребенка.



# Водный баланс

- И доношенные и недоношенные дети выделяют неконцентрированную мочу. Недоношенные могут концентрировать мочу до 600 мосм/л, а доношенные до 700 мосм/л. (взрослые 1300 мосм/л). Таким образом, в целом новорожденные дети могут регулировать внутрисосудистый объем воды, но в пределах жидкостной нагрузки.

## Выводы

- Следует ожидать потерю массы тела на 10-15% в течении первых 5-7 суток жизни, у детей с массой тела менее 750 грамм, до 20%.
- Новорожденные, перенесшие серьезный стресс во время родов, более медленно выделяют воду и следовательно требуют меньше жидкости в первые 24-48 часов.
- У новорожденных с малым весом, будут наблюдаться неощутимые водные потери.
- Поскольку и доношенный и недоношенный ребенок может регулировать мочевыделение в ответ на гиповолемию, диурез является отражением внутрисосудистого объема.

# Рекомендации

- Дети с весом менее 1500 гр. Должны находиться в инкубаторе, и необходимо учитывать температуру при помощи системы сервоконтроля.
- Увеличивайте объем жидкости при снижении темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/час на 10 мл/кг.

# Особые случаи

## Послеоперационный период

- При операциях на брюшной полости потребность в жидкостной терапии может в несколько раз превышать приведенную выше.
- Например, для детей с гастрошизисом, может быть недостаточно и 250-350 мл/кг/сут, сразу после операции, так необходимо учитывать выход жидкости в третье пространство.
- И в данном случае необходимо учитывать водный баланс больного, проверять его каждые 3-6 часов.





# Особые случаи

## Асфиксия

- У этих новорожденных повышена секреция аргинин-вазопрессин, и они рассматриваются как под угрозой развития отека головного мозга.
- Жидкостная терапия в первые 24-72 часа должна быть меньше 60 мл/кг/час, до тех пор пока сохранены УЗИ признаки отека и набухания головного мозга (Доплер эффект сосудов головного мозга) или до тех пор пока сохранна судорожная готовность.

# Инфузионная терапия

	Сутки	1	2	3	4	5	6	7
Вес								
900		130-140	140-150	150	150	150	150	150
1200		120	130	140	140	150	150	150
1500		110	120	130	130	140	150	150
1800		110	120	130	130	140	150	150
2100		100	110-120	120-130	120-140	140	150	150
2500		90	90-100	100-110	100-110	130	130-140	150
2800		80-90	90-100	100-110	100-110	120	130-140	150
3100		60-70	70-80	80-90	80-90	100	120	125
3500		50-60	60-70	70-80	90-100	100	120	125

Потребности новорожденного в жидкостной терапии в зависимости от массы тела и суток жизни.



# Потребность новорожденных в электролитах (мЭкв \ кг \ сут )

	Внутривенно	Per os
<b>Натрий</b>	3-5	8
<b>Калий</b>	2-5	7
<b>Кальций</b>	2	2-3

# Распределения воды в организме (в процентах от массы тела)

Неделя гестации	Воды, %	Внеклеточной воды, %	Внутриклеточной воды, %
24	86	60	26
28	84	57	26
30	83	55	28
32	82	53	29
34	81	51	30
36	80	49	31
Доношенный	78	45	33

# Таблица потери веса (в процентах от массы тела)

Гестационный возраст	Потеря веса в процентах от массы тела
26	15-20
30	10-15
34	8
Доношенный	5

# Некоторые гематологические показатели в течение первых 2-х недель жизни

Показатель	Пуповинная кровь	1-й день	7-й день	14-й день
Hb, г\л	167	182	170	167
Гематокрит	0,52	0,58	0,54	0,52
Число эритроцитов 10 <sup>12</sup> \л	5,3	5,8	5,2	5,1
Средний корпускулярный Объем, мкм <sup>3</sup>	108	108	99	96
Ретикулоциты, %	3-7	3-7	0-1	0-1
Нормобласты, 10 <sup>9</sup> \л	0,5	0,2	0	0
Число тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> \л	290	200	250	250

# Плазменные протеины

<b>ПРОТЕИН</b>	<b>Период полужизни</b>
<b>Ретинол-связывающий белок</b>	<b>12 часов</b>
<b>Пре-альбумин</b>	<b>2 дня</b>
<b>Трансферин</b>	<b>8 дней</b>
<b>Альбумин</b>	<b>20-21 день</b>

# Преимущества и недостатки центральных катетеров и периферических катетеров при парентеральном питании

Центральный катетер	Периферический
Можно использовать растворы с высокой осмолярностью, раствор глюкозы >12,5%, следовательно можно давать растворы с большей нагрузкой калориями в меньшем объеме.	Периферическая вена может быть толерантна только к растворам с низкой осмолярностью, глюкоза с концентрацией меньше 12,5%
Должна ставиться специально подготовленным персоналом.	Может быть поставлена средним медперсоналом
Высокий риск инфицирования	Низкий риск инфицирования
Могут возникнуть механические проблемы связанные с окклюзией, при использовании скорости инфузии менее 2 мл\час.	Мало вероятны окклюзионные проблемы
Может стоять в вене длительное время	Не может длительно находиться в вене.



**Спасибо за внимание!**