

Э.М. НИКОЛАЕНКО

ИНОТРОПНЫЕ И ВАЗОАКТИВНЫЕ
СРЕЛСТВА В РЕАНИМАТОЛОГИИ И
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Издание одобрено и рекомендовано к печати.

Директор Учебно-Научного Центра МЦ
Управления Делами Президента РФ Член-
корреспондент Российской Академии
Медицинских Наук Профессор **В.Н.СЕМЕНОВ**

Автор

Эдуард Михайлович НИКОЛАЕНКО доктор
медицинских наук, профессор анестезиологии и
интенсивной терапии, член Европейской
Ассоциации Интенсивной терапии.

ОГЛАВЛЕНИЕ:

<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	4
<i>АДРЕНЭРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ</i>	5
<i>КРИТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, ТРЕБУЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОТРОПНЫХ И ВАЗОПРЕССОРНЫХ СРЕДСТВ</i>	11
<i>СООТНОШЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ И ДОСТАВКИ КИСЛОРОДА К ТКАНЯМ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ (V_{O_2}/T_{O_2})</i>	14
<i>ПРИНЦИПЫ МОНИТОРИНГА ПРИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ КРОВООБРАЩЕНИЯ</i>	17
<i>ИНОТРОПНЫЕ И ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</i>	20
<i>ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИНОТРОПНЫХ И ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ</i>	31
<i>ДОЗЫ И СПОСОБЫ ВЕДЕНИЯ</i>	38
<i>ЛИТЕРАТУРА</i>	45

ВВЕДЕНИЕ

Инотропные и вазоактивные препараты широко используются в клинической практике и по праву могут быть отнесены к числу жизненно важных медикаментозных средств, применяемых при лечении больных в критических состояниях. Показаниями к их назначению являются тяжелые нарушения кровообращения при острой сердечной недостаточности различного генеза, шоке, кардиогенном отеке легких, остановке сердца, обострении хронической сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда, сепсисе, полиорганной недостаточности, тяжелых пороках сердца, постперфузионном синдроме в кардиохирургии и пр.

Основная цель при назначении этих препаратов заключается в увеличении сердечного выброса, повышении артериального давления, в улучшении кровообращения больного и в оптимизации соотношения доставки и потребления кислорода органами и тканями. Однако все, как традиционные агонисты адренорецепторов — катехоламины, так и новые некатехоламиновые кардиостимулирующие препараты, помимо прямого инотропного действия оказывают также и то или иное воздействия на сосуды и периферическое кровообращение. В зависимости от преобладания вазоконстрикторного или вазодилатационного эффектов в сочетании с инотропным их иногда называют "иноконстрикторы" или "инодилататоры", соответственно. Суммарный гемодинамический эффект при назначении этих препаратов зависит от их воздействия на различные адренергические рецепторы, дозы и продолжительности введения, а также от особенностей их фармакодинамики и фармакокинетики при различных патологических состояниях.

Недавно Goldenberg и Cohn сформулировали представления об идеальном инотропном средстве (Табл. 1) Такое средство, предназначенное для лечения сердечной недостаточности, должно усиливать сократимость сердечной мышцы увеличивать доставку кислорода к тканям, оптимизировать периферическое кровообращение и уменьшать застой в легких без чрезмерного увеличения частоты сердечных сокращений, аритмии и повышения потребления миокардом кислорода.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИДЕАЛЬНОГО ИНОТРОПНОГО СРЕДСТВА

- ↑↑ Сократимости миокарда
- ↑↑ Ударного объема и сердечного выброса
- Оптимизация периферического кровообращения
- ↓↓ Застоя в легких
- Отсутствие аритмогенного эффекта
- Отсутствие тахикардии и повышения мУО,
- Прекращение или уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности
- Предотвращение развития сердечной недостаточности
- ↑↑ Увеличение продолжительности и повышение качества жизни

Современная клиническая фармакология представляет врачу довольно большой выбор медикаментов, обладающих инотропными и вазоактивными свойствами. Для правильного использования этих медикаментозных средств необходимы полноценные представления об особенностях их влияния на гемодинамику, терапевтических свойствах и побочных

действиях. Терапевтический эффект лекарства, вводимого больному, зависит от сложного взаимодействия комплекса факторов и условий: концентрации препарата в плазме крови, поступления его к месту действия, состояния рецепторов, чувствительности клеток и тканей. являющихся "мишенями" для этого лекарства, путей и скорости его элиминации из организма и т.п. Однако фармакодинамические эффекты инотропных средств зависят не только от концентрации препарата в плазме крови, но и от состояния кровообращения. Например, при шоке. несмотря на высокую концентрацию в плазме, препарат распределяется между тканями неравномерно и к некоторым клеткам не поступает в необходимом количестве из-за плохой перфузии. По мере улучшения гемодинамики фармакокинетика и фармакодинамические эффекты «инотропов» могут изменяться, что требует при использовании этого вида терапии надежного непрерывного контроля состояния больного (гемодинамического мониторинга) и тщательного регулирования скорости введения препаратов.

Несмотря на появление инотропных препаратов новых классов, как, например, ингибиторов фосфодиэстеразы, традиционные симпатомиметические средства — адреналин и норадреналин, по-прежнему широко используются для лечения больных в критических состояниях. В последнее время в клинике интенсивной терапии выросла популярность и таких мощных инотропных средств как допамин (дофамин) и, особенно, синтетический катехоламин добутамин (*ДОБУТРЕКС*, LILLY), обладающих рядом преимуществ перед адреналином и норадреналином.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Начало разработки современной концепции рецепторов и их значения в регуляции функциональной активности клеток и нервных окончаний связано с именем JN Langley, предложившего в 1905 году объяснение действия кураре на скелетную мускулатуру.

В 1948 году Ahlquist опубликовал в "*American Journal of Physiology*" ставшую классической статью "Изучение адренотропных рецепторов". которую первоначально не приняли для публикации в *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, как "не соответствующую признанным принципам физиологии" (*Wenger and Greenbaum, 1984*). При исследовании физиологических реакций на воздействие различных адренергических агонистов Alquist получил результаты "подтверждающие теорию о том, что существует всего лишь один адренергический нейrogормон — симпатии, и что симпатии фактически идентичен эпинефрину (адреналину)".

Автор впервые разделил адренотропные рецепторы на два типа, которые он обозначил как α и β . Симпатомиметические амины, стимулирующие α -рецепторы, вызывали вазоконстрикцию, тогда как стимуляторы β -рецепторов вызывали вазодилатацию. Стимуляцию сердца Alquist связывал с β -эффектом, поскольку её вызывали главным образом те же амины, которые обладали вазодилатирующими свойствами.

Многочисленные работы, последовавшие за этим классическим исследованием, позволили сформировать современную продолжающую развиваться концепцию

адренергических рецепторов. На этой концепции основаны наши представления о регулировании функции сердечно-сосудистой системы в физиологических и патологических условиях, а также выбор медикаментозных средств для терапии тяжелых нарушений кровообращения и сердечной недостаточности.

Согласно современным представлениям все воздействия симпатической нервной системы на сердце и сосуды осуществляются через рецепторы, расположенные на мембране клетки (таблица 2). Главным образом это 3 типа рецепторов: α -адренергические, β -адренергические и рецепторы, с которыми взаимодействуют основные нейротрансмиттеры норадреналин (норэпинефрин) и допамин, а также адренергический (симпатомиметический) гормон адреналин (эпинефрин), выбрасываемый в кровь мозговым слоем надпочечников.

Таблица 2
АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К РАЗЛИЧНЫМ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИМ АМИНАМ

Рецептор	Дозы	Добутамин	Допамин	Адреналин	Норадреналин*	Изопроterenол	Эфедрин	Мезатон
α_1	малые	+	+	+	+++	0	++	+
	большие	++	+++	+++	++++	0	+++	+++
α_2	малые	0	+	+	+++	0	-	-
	большие	0	+++	++	+++	0	-	-
β_1	малые	+++	++	+++	+	++	+	0
	большие	++++	++	++	++	++++	+	0
β_2	малые	+	+	++	0	+++	+	0
	большие	+++	0	0	0	+++	++	0
DA ₁	малые	0	++++	0	0	0	0	0
	большие	0	++	0	0	0	0	0
DA ₂	малые	0	++	0	0	0	0	0
	большие	0	+	0	0	0	0	0

* — очень высокая вариабельность гемодинамического эффекта; для достижения желаемого результата при терапии норадреналином необходимо аккуратное титрование дозы при тщательном гемодинамическом мониторе.

α -Адренергические рецепторы подразделяются на два подтипа: α_1 -адренергические рецепторы и α_2 -адренергические рецепторы. В отношении локализации этих подтипов рецепторов существуют некоторые разногласия. Вначале полагали, что α_1 -адренергические рецепторы являются преимущественно постсинаптическими, тогда как α_2 -представляют собой только пресинаптические рецепторы. Однако теперь уже описаны и постсинаптические α_2 -рецепторы. Постсинаптические α_1 -адренорецепторы, обнаруженные в сердце, играют важную роль в реализации инотропного эффекта добутамина, поскольку их стимуляция увеличивает силу сокращения миокарда, не повышая частоту сокращений. Положительный инотропный эффект α_1 -агонистов проявляется медленнее, чем эффект β -агонистов, зато длится дольше. При исследовании миокарда больных с ЛЖ сердечной недостаточностью было показано, что плотность и функциональная активность α_1 -

адренорецепторов в них сохраняются, тогда как число β_1 -рецепторов в миокарде уменьшается [12]. Это наблюдение представляется чрезвычайно важным, поскольку открывает возможно еще один подход к терапии хронической сердечной недостаточности.

Пресинаптические α_2 -рецепторы стимулируются главным образом норадреналином, освобождаемым в окончаниях симпатических нервов, хотя, по видимому, они могут реагировать также и на повышение концентрации циркулирующего адреналина и на экзогенные катехоламины (*Langer a. Shepperson. 1982*). Активизация этих рецепторов приводит к подавлению выброса норадреналина на нервных окончаниях.

В кровеносных сосудах представлены оба типа адренорецепторов. Стимуляция постсинаптических α_1 и α_2 -адренорецепторов вызывает вазоконстрикцию, а функция пресинаптических сосудистых α_2 -рецепторов так же, как и в сердце — заключается в ограничении выброса норадреналина в нервных окончаниях по принципу обратной связи.

Стимуляция находящихся в ЦНС α_2 -адренорецепторов (*напр. клонидином*) приводит к подавлению выброса симпатомиметических агентов и тем самым оказывает гипотензивное и седативное действие. α -Адренорецепторы с различной плотностью распределены также в волосяных сосочках кожи, в мочевом пузыре, в матке, в сфинктерах желудочно-кишечного тракта. При передозировке α -адреномиметиков нередко можно наблюдать появление "гусиной кожи" в результате сокращения волосяных сосочков при стимуляции их α -рецепторов.

Потенциальная активность адреномиметиков в отношении α -рецепторов распределена в таком порядке:

НОРАДРЕНАЛИН > АДРЕНАЛИН > ФЕНИЛЭФРИН > ИЗОПРОТЕРЕНОЛ,
а в отношении β -адренорецепторов в другом:

ИЗОПРОТЕРЕНОЛ > АДРЕНАЛИН > НОРАДРЕНАЛИН > ФЕНИЛЭФРИН.

Через β -адренорецепторы осуществляется регулирование функций сердца и состояния гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, β -адрено-рецепторы в свою очередь разделяются на два подтипа — β_1 и β_2 . Их функция, количественное соотношение и распределение на поверхности клеток различаются в зависимости от локализации (Табл. 3).

Таблица 3
ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ И ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИХ
СТИМУЛЯЦИЕЙ

Рецептор	Локализация	Эффект
β_1	Миокард	Повышение сократимости желудочков и предсердий
β_1	Синусно-предсердный узел	Повышение ЧСС
β_1	Предсердно-желудочковая проводящая система	Увеличение предсердно-желудочковой проводимости
β_2	Артериолы	Вазодилатация
β_2	Легкие	Бронходилатация
α	Миокард	Повышение сократимости
α	Артериолы	Вазоконстрикция
Допа	Почки	Увеличение кровотока и диуреза

Допа	Коронарные и мезентериальные сосуды	Увеличение перфузии миокарда и кишечника
------	-------------------------------------	--

В сердце представлены оба подтипа рецепторов, хотя преобладают β_1 -адренергические рецепторы. Имеются сообщения о том, что соотношение $\beta_1:\beta_2$ рецепторов в миокарде различных отделов сердца варьирует в широких пределах — от 82:18 до 43:57 в правом предсердии; 66:34 в левом предсердии; от 87:13 до 62:38 в ПЖ и от 86:14 до 41:59 в ЛЖ. Примечательно, что в синусовом узле преобладают β_2 -адренергические рецепторы, что подтверждает предположение некоторых исследователей о ведущей роли β_2 -рецепторов в физиологической регуляции частоты сердечных сокращений. Стимуляция β -рецепторов вызывает положительные инотропный и хронотропный ответы сердечной мышцы. При стимуляции β_2 -адренергических рецепторов, которые располагаются преимущественно в легких и в сосудах, наблюдается выраженный бронхолитический и сосудорасширяющий эффекты.

Клеточные эффекты α и β рецепторов опосредуются через стимуляцию (β_1 и β_2) или угнетение (α_2) аденилатциклазной активности. Рецепторы α_1 передают сигнал от места его взаимодействия с агонистом через фосфолипазу-Ц с последующей реализацией положительного инотропного эффекта путем увеличения внутриклеточного потока Ca^{2+} (Рис. 1); этот механизм был описан совсем недавно и связан с преобразованием фосфоиноzitола на клеточной мембране [Dhainaut JF. 1988; Fleming JW et.al. 1992; Scalea ThM et.al, 1992].

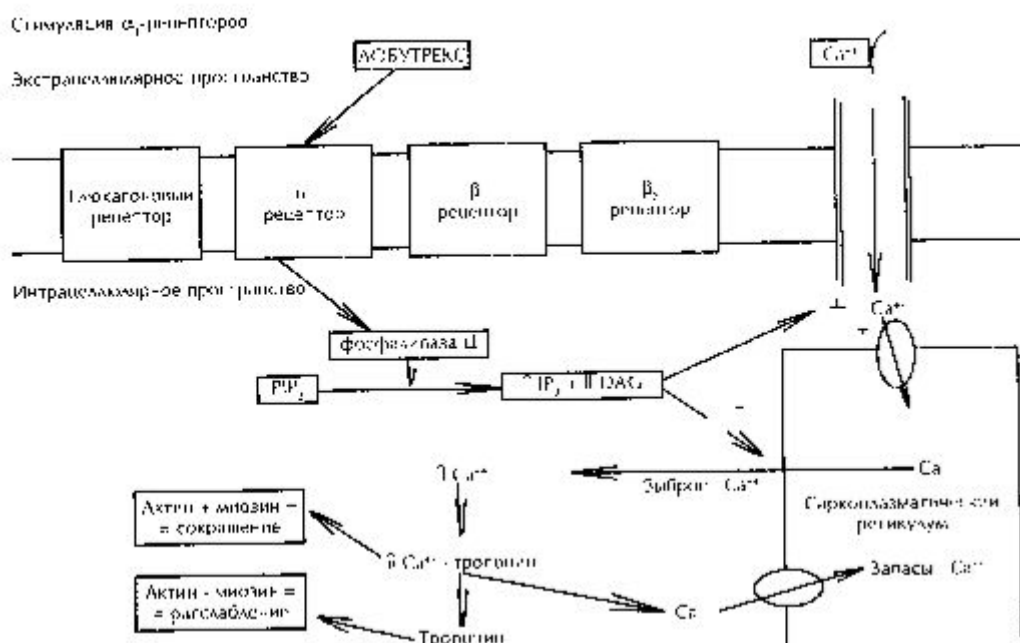


Рис.1 Реализация положительного инотропного эффекта стимуляции Добутрексом α_1 -адренорецепторов.

Положительные инотропный и хронотропный эффекты стимуляции β -адренергических рецепторов реализуются через систему, так называемого, вторичного внутриклеточного посредника — циклического аденозин 3',5' монофосфата (ЦАМФ). Контрактильная функция

кардиомиоцита регулируется путем интеграции различных электрических, нейрогуморальных и гормональных сигналов, в распознавании и передаче которых извне к эффектору внутри клетки участвуют три белковых компонента: сам рецептор, протеин G, выполняющий роль регулирующего фактора, и фермент аденилатциклаза.

Согласно современным научным представлениям упрощенная модель стимуляции сократимости миокарда агонистами β -адренорецепторов выглядит так: гормоны или нейротрансмиттеры связываются с рецепторами на наружной поверхности мембраны клетки, взаимодействие β -адренергических рецепторов с их лигандами приводит к активации связанного с мембраной фермента — аденилатциклазы. (Нужно отметить, что в отличие от β -адренорецепторов, стимуляция которых приводит к повышению активности аденилатциклазы, агонисты α — адренорецепторов снижают активность этого фермента в клетках миокарда). Аденилатциклаза катализирует преобразование аденозин 3' — фосфата (АТФ) в циклический аденозин 3',5' монофосфат (цАМФ), который через цАМФ-зависимую протеинкиназу участвует в фосфорилировании протеинов и в реализации специфической деятельности кардиомиоцита (сократимость, расслабление, частота сокращений). Внутриклеточный фермент фосфодиэстераза вызывает расщепление цАМФ, что приводит к снижению концентрации этого нуклеотида и ослаблению эффектов стимуляции β -адренорецепторов. Ингибирование фосфодиэстеразы, на чем основано терапевтическое действие таких некатехоламиновых инотропов, как амрилон, милринон и эноксимон, приводит к увеличению концентрации цАМФ и усилению эффектов, связанных со стимуляцией β -адренорецепторов.

Известно, что повторные или продолжительные воздействия агонистов на β -рецепторы приводят к ослаблению их реакции (down-regulation), т.е. к развитию *тахифилаксии*. Обычно толерантность сердца к вводимым β -стимуляторам развивается после 72 часов непрерывной инфузии (Unverferth 1980), но в литературе имеются сообщения и о более раннем (через 24 часа) снижении чувствительности миокарда к вводимым инотропам. При продолжительной инфузии добутамин сохраняет свою гемодинамическую эффективность в большей степени, чем допамин. Это обусловлено тем, что допамин оказывает свое действие на миокард опосредованно через освобождение норадреналина в нервных окончаниях, запасы которого в процессе длительного лечения истощаются (MacCannel), а добутамин действует на β -рецепторы непосредственно.

В основе феномена тахифилаксии лежит свойство адренергических рецепторов изменять свою конформацию, численность на поверхности мембраны клетки, способность к связыванию и сродство к воздействующему на них агонисту. Имеют значение также и некоторые ауторегуляторные процессы во всей популяции адренергических рецепторов. Сродство α -адренергических рецепторов с агонистами находится под двойным контролем: с одной стороны оно регулируется гуаниннуклеотидазой, а с другой — взаимоотношения рецептора с агонистом модулируются в зависимости даже от небольших изменений концентрации катехоламинов в плазме. Очевидно, что изменения сродства рецепторов к агонистам приводят к изменениям выраженности реакций как на эндогенные, так и на экзогенные катехоламины.

Плотность адренергических рецепторов на клеточной мембране не постоянна; она может изменяться при многих заболеваниях и патологических состояниях (таблица 4). Изменения плотности и чувствительности рецепторов оказывают серьезное влияние на эффективность терапии больных, находящихся в критических состояниях, в частности, в состоянии шока. Снижение числа β -адренергических рецепторов в миокарде у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью выражается в конечном счете в

понижении чувствительности сердца к катехоламинам. что весьма характерно для поздних стадий заболевания, наблюдается также и у больных с острой сердечной недостаточностью - при продолжительной терапии катехоламинами чувствительность к ним миокарда снижается и тогда для поддержания приемлемого уровня кровообращения приходится постоянно наращивать скорость введения препаратов. Одним из клинических подтверждений этого феномена является наблюдение больных после трансплантации сердца. Пересаженное (денервированное) сердце, не испытывающее хронической атаки нейротрансмиттерами. оказывается более чувствительным к хронотропным воздействиям изопротеренола. чем больное сердце реципиента и чем здоровое сердце.

Таблица 4
ИЗМЕНЕНИЯ ПЛОТНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ НА ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТОК ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СОСТОЯНИЯХ.

Заболевания и состояния	Рецепторы	Изменения
Сердечная недостаточность	β (сердце)	повышение'
Сепсис	α (печень, сосуды)	снижение
Ишемия миокарда	β (сердце)	снижение
Ишемия миокарда	α (сердце)	повышение
Астма°	β (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	β (сердце)	повышение
Гипотиреозидизм	β (сердце)	снижение
Глюкокортикоиды	β (сердце, лейкоциты)	повышение

' - плотность β адренорецепторов снижается при тяжелых формах сердечной недостаточности

° — при чрезмерной использовании β -адреномиметиков в терапии астматических приступов

При септическом (эндотоксиновом) шоке наблюдается снижение чувствительности и плотности β -адренорецепторов в печени и α -адренергических рецепторов в сосудах, что, по крайней мере частично, может объяснить нарушения стабильности уровня сахара в крови и трудно поддающуюся коррекции вазодилатацию у септических больных.

Специфические эффекты катехоламинов — инотропные, хронотропные, сосудистые — могут быть ослаблены не только в связи с изменениями плотности адренорецепторов на наружной поверхности мембраны, но и вследствие пострецепторных внутриклеточных изменений. Такие условия наблюдаются, например, у новорожденных или при длительном воздействии катехоламинов, а также при хроническом использовании блокаторов α - и β -адренорецепторов. Снижение эффективности экзогенных катехоламинов при длительном их применении у больных с тяжелыми нарушениями кровообращения и метаболизма обусловлено также и изменениями энергетического обеспечения миокардиальных клеток.

Поскольку и механизм передачи сигнала, и реализация специфической деятельности клетки вплотную связаны с АТФ, понятно, что их осуществление возможно лишь при условии достаточной энергообеспеченности. При гипоксии и ишемии миокарда, когда энергетика клетки страдает и сокращается внутриклеточный пул фосфатов, эффективность стимуляции β -адренорецепторов снижается. Это также является одной из причин развивающейся тахифилаксии миокарда к катехоламинам при длительном их применении у больных с критическими нарушениями кровообращения. Продукция цАМФ у больных в терминальной стадии застойной сердечной недостаточности резко снижена, с чем в значительной степени может быть связана толерантность миокарда этих больных к стимуляции β -адренорецепторов катехоламинами (*Feldman et al., 1987*) и ничтожная эффективность инотропной терапии. Однако в литературе по поводу роли дефицита аденилатциклазы и цАМФ в развитии толерантности миокарда к катехоламинам мнения авторов расходятся (*Bristow et al., 1982*)

Следует отметить, что α_1 -адренергические рецепторы, являющиеся, также как и β_1 -рецепторы, медиаторами положительных инотропных эффектов, подвержены тахифилаксии значительно меньше. Однако объем знаний по этому чрезвычайно важному с терапевтической точки зрения вопросу пока ещё весьма ограничен.

Восстановление чувствительности к β -агонистам происходит спустя 7—10 дней после окончания длительной инфузии добутамина.

КРИТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, ТРЕБУЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОТРОПНЫХ И ВАЗОПРЕССОРНЫХ СРЕДСТВ

С расстройствами кровообращения различной степени - от умеренных изменений АД и сосудистого коллапса до тяжёлого шока - приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Нарушения кровообращения лежат в основе многих синдромов и патологических состояний, требующих интенсивной терапии с использованием мощных медикаментозных средств циркуляторной поддержки. Одним из наиболее ярких и грозных проявлений тяжёлых циркуляторных расстройств является синдром шока.

Шок традиционно связывают с тяжелыми нарушениями кровообращения — низким сердечным выбросом и артериальной гипотензией, которые и лежат в основе клинических симптомов этого патологического состояния. Частый нитевидный пульс, бледность и акроцианоз, холодные, нередко пятнистые, кожные покровы, нарушения сознания и олигурия как раз и являются отражением циркуляторных расстройств. Принимая во внимание хорошо всем известное яркое описание шока, данное Н.И. Пироговым, как "травматического ступора", клиницисты, тем не менее, отдают себе отчет в том, что "шок легче распознать, чем описать, и легче описать, чем дать ему определение" (*Deloyers*). История развития учения о шоке нашла свое отражение в многочисленных его классификациях и описаниях в литературе; это позволило Муру высказать мысль о том, что "имеется столько типов шока, сколько и возможностей умереть".

Согласно современной концепции шок рассматривают как *патологическое состояние, при котором вследствие тяжелого нарушения кровообращения доставка кислорода к тканям недостаточна для удовлетворения их метаболических потребностей*. Эта современное определение предопределяет алгоритм действий врача при диагностике и лечении подтвержденного или предполагаемого шока.

В клинической практике выделяют 4 категории шока [*Weil, Henning, 1979*]:

*гиповолемический,
кардиогенный,
обструктивный,
дистрибутивный.*

Не ставя задачи детального рассмотрения классификации, этиологии, патогенеза, стадийности и всеобъемлющей терапии шока. подробно и нередко противоречиво описанных во многих руководствах, представим лишь наиболее характерные черты каждой из этих четырёх категорий шока, имеющие отношение к выбору инотропных и вазоактивных препаратов для терапии.

Гиповолемический шок

Гиповолемия может быть связана с эндогенной и экзогенной кровопотерей (геморрагический шок — разновидность гиповолемического) и с сокращением объема циркулирующей плазмы вследствие экссудации, трансудации или прочих потерь жидкости. Гиповолемия приводит к "централизации" кровообращения, снижению сердечного выброса и гипотензии, вследствие чего перфузия тканей становится неэффективной. в частности, может страдать и перфузия коронарного русла. Помимо того. характерный для геморрагического шока выброс-фактора, угнетающего миокард (MDF), может отрицательно влиять на сократительную способность сердечной мышцы и тем самым приводить к дальнейшему угнетению кровообращения.

Кардиогенный шок

В основе кардиогенного шока лежит *недостаточность насосной функции миокарда при адекватной преднагрузке* (венозном возврате) и достаточном объёме циркулирующей крови. Иногда синдром низкого сердечного выброса, обусловленный, например, тампонадой сердца и, следовательно, недостаточной преднагрузкой ошибочно трактуют как кардиогенный шок. Это состояние, несмотря на видимое совпадение клинической картины, нельзя расценивать как кардиогенный шок, поскольку ведущим фактором сниженного СВ (возможно, при вполне здоровом миокарде) в данном случае является недостаточная преднагрузка. а повышенное венозное давление является лишь отражением препятствия на пути крови к сердцу и ограниченного наполнения камер сердца в диастолу. Этот синдром является разновидностью обструктивного шока. Сердечная недостаточность может развиваться вследствие уменьшения объёма сократимого миокарда при инфаркте или вследствие других причин, вызывающих кардиомиопатию. Кардиогенный шок может быть также следствием поражения запирающего аппарата сердца, повреждения его стенок и тяжелых расстройств сердечного ритма, приводящих к нарушению наполнения камер сердца и снижению ударного объема и сердечного выброса (аритмогенный кардиогенный шок).

Обструктивный шок

Обструктивный шок обусловлен механическими препятствиями кровотоку. Примерами такого шока могут быть массивная тромбоэмболия легочной артерии, синдром поллой вены, тампонада перикарда, острый тромбоз клапана сердца, напряженный пневмоторакс и т.п. Также как при гиповолемическом и кардиогенном шоках, при обструктивном шоке наблюдается критическое снижение сердечного выброса и доставка кислорода к тканям становится не адекватной их метаболическим потребностям.

Дистрибутивный шок

Шоки этой категории объединяет тот факт, что при них, в отличие от других категорий шока, сердечный выброс может быть нормальным или даже увеличенным. Одним из наиболее характерных примеров нарушения распределения кровотока является *септический шок*.

Больные с септическим шоком представляют собой особую категорию, по клиническим и патофизиологическим признакам существенно отличающуюся от категории больных с кардиогенным и геморрагическим шоком. Во-первых, потому, что развитие септического шока может быть связано не с какой-то одной причиной, а с осложнениями различных заболеваний, с травмой, с хирургическими операциями, урологической патологией и пр. Во-вторых, гемодинамический статус при септическом шоке существенно отличается от гемодинамических изменений, характерных для других категорий шока.

К настоящему времени уже накопились убедительные данные о нарушении способности тканей утилизировать доставляемый к ним кислород при септическом шоке. Хорошо известно, что сепсис, травма и обширные хирургические вмешательства приводят к увеличению энергетических потребностей тканей и возрастающему запросу кислорода из-за развития системной воспалительной реакции (так называемый SIR-синдром) в организме. Однако, несмотря на высокий PO_2 и повышенную оксигенацию смешанной венозной крови, ткани этих больных страдают от гипоксии, о чем свидетельствует увеличенный уровень молочной кислоты в крови.

В нормальных условиях перфузия микрососудистого русла регулируется таким образом, что в тканях с более высоким уровнем метаболизма благодаря метаболическим стимулам поддерживается более высокий кровоток. Однако на ранних стадиях септического шока общее периферическое сопротивление сосудов у больных часто оказывается сниженным, а сердечный выброс — увеличенным, что проявляется в виде гипердинамического состояния кровообращения ("горячий шок"). Степень периферической вазодилатации тесно коррелирует с тяжестью септического процесса и зависит от интенсивности выброса различных медиаторов (*Parker et al., 1989; Vincent et al., 1992; Hollenberg et al., 1992*). Распределение кровотока при этом нарушается: несмотря на увеличенный сердечный выброс, вследствие повреждения ауторегуляции периферического кровообращения перфузия тканей с высоким уровнем обмена веществ оказывается недостаточной для покрытия метаболических потребностей, тогда как другие ткани с более низким уровнем метаболизма перфузируются избыточно. Повреждение механизмов экстракции тканями кислорода из крови является характерной чертой сепсиса и септического шока. Нарушения обеспечения тканей кислородом помимо расстройств ауторегуляции связывают и с такими факторами, как микроагрегация, эндотелиальный и периваскулярный отек, повреждение внутриклеточных транспортных механизмов (*Rackow et al., 1988*).

Помимо того у большинства больных наблюдается *гиповолемия*, обусловленная большими потерями жидкости, утечкой ее из сосудистого русла в ткани, недостаточным возмещением этих потерь. Гиповолемия у таких больных не позволяет восстановить адекватное кровоснабжение тканей и доставку к ним кислорода, из-за чего сохраняется гипоксия и развивается полиорганная недостаточность, включая РДС.

Нередко при тяжелом сепсисе наблюдаются *легочная гипертензия и дисфункция правого и левого желудочков сердца*. В отношении причин сердечной недостаточности у

септических больных в литературе обсуждаются две гипотезы: 1) снижение коронарного кровотока, приводящее к ишемии миокарда и ухудшению его сократимости, и 2) влияние циркулирующих в крови септических больных различных медиаторов, включая фактор некроза опухолей (TNF) и фактор, угнетающий миокард (MDF). Введение даже небольших доз эндотоксина здоровым добровольцам вызывало у них снижение фракции выброса левого желудочка и ухудшение показателей сократимости миокарда (*Sufredini A F et. al., 1989*). Подтверждением дисфункции сердца служат увеличенные размеры желудочков и ненормальная реакция сердца на объемную нагрузку. Нагрузочная кривая, отражающая зависимость производительности желудочка от преднагрузки (*механизм Франка-Старлинга*), у больных с септическим шоком смещена вправо-вниз, что свидетельствует об истощении ресурсов миокарда (*Weisel et.al., 1977; Vincent J-L., 1981*). Natanson и соавт. (1989) показали, что у 10% больных септический шок сопровождается также и кардиогенным шоком, развивающимся вследствие сепсиса.

Если при сепсисе сердце не может обеспечить высокую производительность, как, например, мы наблюдали это у кардиохирургических больных с септическими осложнениями, развивается гиподинамическое состояние кровообращения с низким сердечным выбросом и периферическим вазоспазмом. У таких больных наблюдается артериальная гипотония с низким пульсовым АД, холодными конечностями и прочими клиническими признаками, характерными и для других категорий шока.

Анафилактический шок. Клинические синдромы, связанные с тяжелыми анафилактическими или анафилактоидными реакциями, обычно развиваются очень быстро и нередко приводят к состояниям, угрожающим жизни больного. Наиболее тяжелым проявлением этих реакций является *анафилактический шок*, который характеризуется полиморфизмом патогенеза, и потому может быть отнесен фактически к любой из представленных выше четырех категорий шока, в зависимости от преобладания патологических реакций в той или иной системе организма.

Анафилактический шок может сопровождаться резким снижением венозного возврата из-за неравномерного нарушения сосудистого тонуса, снижения общего периферического сопротивления сосудов и/или утечки жидкости из сосудистого русла в ткани. Поражения миокарда (ишемия, инфаркт, отек, депрессия) и тяжелые нарушения сердечного ритма (тахикардия, желудочковая экстрасистолия, блокады, синкопа), также как и нарушение реологических свойств крови (гемоконцентрация, синдром РВС), дают свой вклад в развитие шока при тяжелых анафилактических и анафилактоидных реакциях. Доминирование поражения той или иной, а чаще комбинация поражения нескольких систем организма, предопределяет показания к назначению медикаментозной терапии и, в частности, катехоламинов при анафилактическом шоке.

СООТНОШЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ И ДОСТАВКИ КИСЛОРОДА К ТКАНЯМ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ (VO_2/TO_2)

В обычных условиях системная доставка или, транспорт, кислорода к тканям (TO_2), т.е. суммарное количество кислорода, пере носимое к потребляющим его тканям за одну минуту, находится в тесном соответствии с их метаболическими потребностями. Величина TO_2 , является функцией сердечного выброса (СВ) и содержания кислорода в артериальной крови ($C_a O_2$).

$$TO_2 = CB \times C_aO_2 .$$

C_aO_2 , в свою очередь представляет собой сумму количества кислорода, связанного с гемоглобином $\{[Hb] \times S_aO_2 \times 1,39\}$ и растворенного в плазме артериальной крови $\{P_aO_2 \times 0,031\}$.

Доставка (транспорт) кислорода выражается в мл O_2 /мин, или в виде **индекса TO_2** — в мл O_2 /мин/м², то есть — количества кислорода, доставляемого к тканям организма за 1 минуту в пересчете на м² площади поверхности тела больного. В общем виде формула для вычисления индекса транспорта кислорода выглядит следующим образом:

$$TO_2 = СИ \times \{[Hb] \times S_aO_2 \times 1,39 + P_aO_2 \times 0,031\}$$

$[Hb]$ — концентрация гемоглобина в крови, S_aO_2 , — насыщение кислородом Hb артериальной крови, 1,39 — коэффициент связывания кислорода с Hb (константа Хюфнера), P_aO_2 , — напряжение O_2 , в артериальной крови. 0,031 — коэффициент растворимости кислорода в плазме.

Потребление кислорода в организме может быть измерено с помощью прямой калориметрии, с помощью специальных метабографов (например. Метаболический монитор Р-В 7250), или вычислено на основании определения газового состава вдыхаемого и выдыхаемого воздуха и минутной вентиляции легких.

$$VO_2 = V_e \times (F_1O_2 - F_eO_2)$$

где VO_2 — потребление кислорода, V_e — минутная вентиляция легких, F_1O_2 и F_eO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой и в выдыхаемой газовых смесях.

VO_2 может быть рассчитано также и на основании данных анализа газового состава артериальной и смешанной венозной крови и измерения сердечного выброса (так называемый "обратный Фик"). В этом случае измеряют сердечный выброс с помощью одного из методов разведения индикатора, например, с помощью наиболее распространенного метода термодилуции и катетера Сван-Ганц, и определяют содержание кислорода в артериальной (C_aO_2) и смешанной венозной (C_vO_2) крови. Затем на основании полученных данных рассчитывают VO_2 , по формуле, которая представляет собой преобразованное уравнение Фика:

$$VO_2 \text{ (мл } O_2/\text{мин/м}^2) = СИ \times (C_aO_2 - C_vO_2)$$

В обычных условиях ткани потребляют около четверти доставляемого к ним кислорода: при этом коэффициент экстракции O_2 ($KЭO_2$) соответственно составляет 25%. $KЭO_2$, рассчитывают как отношение величины потребления O_2 , к величине транспорта O_2 :

$$KЭO_2 = VO_2/TO_2 = СИ \times (C_aO_2 - C_vO_2) / СИ \times C_aO_2.$$

Преобразование этого уравнения дает простую формулу, позволяющую клиницисту оценивать коэффициент экстракции кислорода у постели больного на основании результатов газового анализа артериальной и смешанной венозной крови без сложного измерения сердечного выброса

$$KЭO_2 = (C_aO_2 - C_vO_2) / C_aO_2$$

Снижение TO_2 вне зависимости от причины — снижение сердечного выброса, анемия или гипоксемия — компенсируется на уровне тканей прежде всего путем увеличения $KЭO_2$, благодаря чему VO_2 поддерживается на прежнем уровне. Коэффициент экстракции O_2 при значительном снижении транспорта кислорода может достигать 75%, а показатель доставки

кислорода к тканям ($ПД = \text{ТO}_2/\text{V}\text{O}_2$) снижается при этом с 4 до 1,33, что означает резкое сокращение резервов кислорода. Таким образом, система доставки кислорода к тканям обладает приблизительно трехкратным запасом компенсаторных возможностей, которые используются при критических состояниях для поддержания потребления кислорода на уровне, соответствующем метаболическим потребностям организма.

Однако, как только компенсация в виде усиления экстракции O_2 из крови достигает своего предела, дальнейшее снижение ТO_2 приводит к уменьшению VO_2 , создаётся ситуация, при которой потребление напрямую зависит от доставки. Этот так называемый *критический уровень ТO_2* , составляет 330—370 мл/мин/м² или около 10 мл/кг/мин, при более низком ТO_2 , по мере его снижения снижается и потребление O_2 , нарастает кислородный долг (рис. 2).

Термин "патологическая зависимость VO_2 от доставки O_2 " был предложен Cain в 1984 году для объяснения линейной функции ТO_2 — VO_2 у больных с сепсисом или респираторным дистресс-синдромом. В дальнейшем экспериментальными и клиническими работами [27,28,30.3] неоднократно было показано, что при критических состояниях и у больных в шоке плато графика ТO_2 — VO_2 или отсутствует, или располагается значительно выше, т.е. на уровне гораздо более высокого значения потребления O_2 , чем в норме или при синдроме низкого сердечного выброса (рис. 2). Критический уровень ТO_2 у этих больных также оказывается смещенным вверх. Этот феномен обусловлен более высокими энергетическими затратами у больных в критических состояниях, с одной стороны, и расстройством микроциркуляции, приводящим к нарушению экстракции кислорода из крови, с другой. Комбинация двух этих факторов — повышенной потребности O_2 и нарушенных механизмов перемещения кислорода из крови к месту его утилизации — приводит к существенному увеличению необходимого ТO_2 для компенсации тканевой гипоксии.

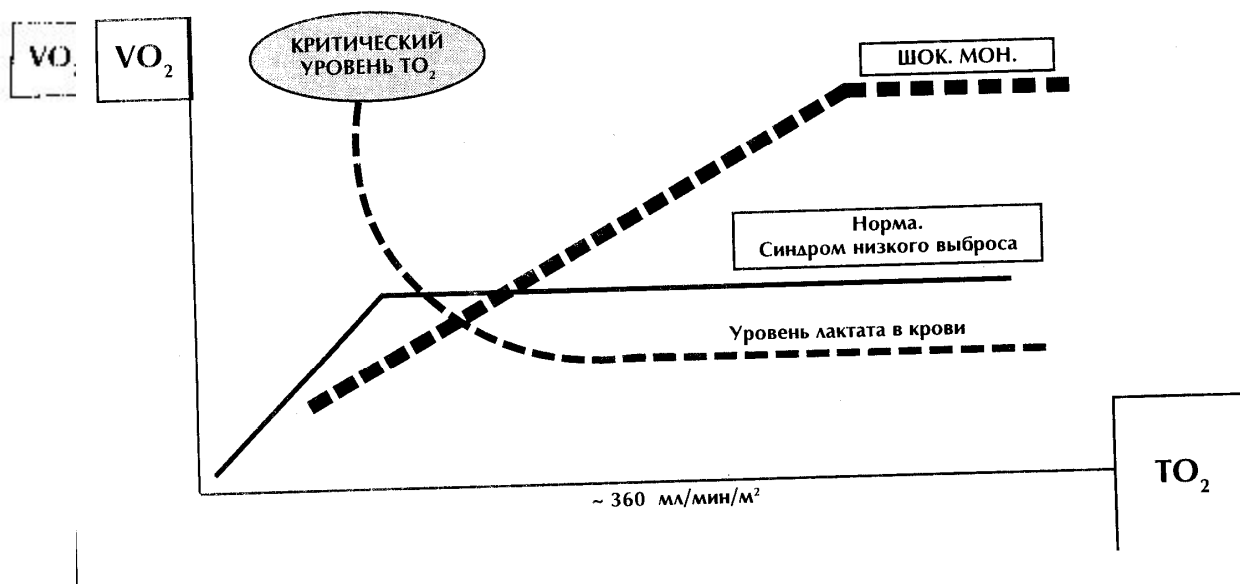


Рис.2 Взаимосвязь транспорта (доставки) и потребления кислорода в организме.

В норме и при состояниях, не связанных с шоком, VO_2 начинает снижаться, когда ТO_2 становится ниже критического уровня (~ 360 мл/мин/м²) - сплошная линия. При септическом шоке, мультиорганной недостаточности, РДС (жирный пунктир) критический уровень ТO_2 значительно выше. Концентрация лактата в плазме у этой категории больных (тонкий пунктир) начинает нарастать при более высоком

уровне TO_2

На этом этапе компенсация недостатка энергии в клетках происходит за счет переключения метаболизма на филогенетически более древний и экономически менее выгодный анаэробный путь утилизации субстрата и накопления энергии. Накапливаются недоокисленные продукты, отражением чего является лактацидоз и нарастающий дефицит оснований (-BE). Если на этом этапе не предпринимаются меры по коррекции нарушений доставки кислорода к тканям, тканевая гипоксия неизбежно приводит к дисфункции органов, к полиорганной недостаточности и, в конце концов, к летальному исходу.

Терапевтические мероприятия при критических нарушениях TO_2 , должны быть направлены на повышение доставки кислорода к тканям с тем, чтобы обеспечить необходимый уровень его потребления в клетках, сократить уровень лактацидоза и уменьшить тем самым степень риска или выраженности поражения органов и систем. При лечении больных в критических состояниях должен быть применен простой терапевтический алгоритм, основанный на концепции поддержания адекватного соотношения VO_2/TO_2 а не на стремлении поддержать АД на нормальном уровне.

Необходимо предпринять все возможные меры для увеличения доставки O_2 к тканям с тем, чтобы

- уровень TO_2 стал выше критического,
- потребление кислорода достигло такой величины, когда оно перестает увеличиваться по мере увеличения TO_2 ,
- функция $VO_2—TO_2$ вышла на плато (рис .1).

Принципиально к этим мерам относятся:

- оптимизация преднагрузки желудочков сердца;
- усиление инотропной функции сердца;
- оптимизация кислородной ёмкости крови (Ht - 30 - 33%, Hb -= 100-110г/л),
- повышение содержания кислорода в артериальной крови;
- сокращение постнагрузки.

Все это, естественно, в разумных пределах при тщательном мониторинге гемодинамики, газообмена и других клинических и физиологических параметров.

ПРИНЦИПЫ МОНИТОРИНГА ПРИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Гемодинамический мониторинг

АД — Артериальное давление мониторируют неинвазивным (метод Короткова и др.) и прямым (инвазивным) способом. Измерение АД неинвазивным методом у больных с критическими нарушениями кровообращения может быть недостоверным, поскольку при низком сердечном выбросе и централизации кровообращения тоны Короткова услышать трудно или невозможно. (Это относится и к мониторам с автоматическим неинвазивным измерением давления

крови). Предпочтение должно быть отдано прямому (инвазивному) мониторингу АД через канюлю, транскутанно введенную в лучевую или в бедренную артерию. Через эту же канюлю регулярно берут пробы крови для анализа газового состава и КЩС. Для определения адекватности кровообращения метаболическим потребностям организма измерения одного только артериального давления (АД) недостаточно. Если терапия направлена лишь на нормализацию АД, во многих случаях желаемый эффект не может быть достигнут, напротив, формальное повышение АД нередко ведет к ухудшению функции сердца и перфузии тканей.

ЧСС — непрерывный подсчет частоты сердечных сокращений чаще всего осуществляется по ЭКГ или по плетизмограмме пульсовой оксиметрии. иногда, при инвазивном мониторинге АД, по кривой давления крови. В некоторых мониторах возможен непрерывный контроль так называемого двойного показателя (пульс — давление), отражающего работу сердца и затраты энергии миокардом.

ЭКГ — помимо ЧСС мониторинг ЭКГ необходим для контроля за нарушениями сердечного ритма и признаками ишемии миокарда.

ЦВД — центральное венозное давление — давление в полой вене или в правом предсердии; показатель, отражающий пред-нагрузку правого желудочка. Позволяет судить об объеме циркулирующей крови, но не является его прямым эквивалентом. ***ЦВД может быть высоким и при гиповолемии !***

ДЛА — давление крови в легочной артерии. Обычно в отделении реанимации и интенсивной терапии его измеряют с помощью катетера Сван-Ганц. Позволяет судить о постнагрузке и функциональном состоянии ПЖ.

ДЛК — давление крови в легочных капиллярах или окклюзионное (оДЛА) давление крови в легочной артерии, т.е. давление, регистрируемое при раздувании баллона катетера Сван-Ганц и окклюзии легочной артерии. ДЛК отражает преднагрузку левого желудочка и гидростатический компонент уравнения транскапиллярного обмена жидкости Старлинга.

ДЛП — давление в левом предсердии, также как и ДЛК, отражает преднагрузку левого желудочка. Прямое измерение практически осуществимо лишь в кардиохирургической клинике.

ДЛЖ — давление в левом желудочке. Прямое измерение практически осуществимо лишь в кардиохирургической клинике. Позволяет оценить функциональное состояние левого желудочка — КДДЛЖ, dp/dt , индексы сократимости.

СВ — сердечный выброс. Для измерения СВ применяют:

— *Разведение индикаторов (термодилуция, кардиогрин);:*

— *Принцип Фика:*

— *Чрезпищеводную эхокардиографию (неинвазивный метод).*

(Импедансные методы при критических нарушениях кровообращения не дают надежных результатов!)

ТО₂ — транспорт (или доставка) кислорода. Методика вычисления этого интегрального показателя представлена выше.

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка представляет собой отношение величины

ударного объема к величине конечно-диастолического объема ($ФВ = УО/КДО$) и является одним из наиболее надежных показателей функционального состояния левого желудочка.

Для оценки этого показателя в отделении реанимации могут быть использованы:

- Чрезпищеводная эхо кардиография

- Наружная эхокардиография

В специализированных реанимационных отделениях, например, в кардиохирургической клинике, при наличии катетера в левых отделах сердца мониторинг ФВЛЖ может быть осуществлен также на основании инвазивного метода разведения индикатора.

ФВПЖ — фракция выброса правого желудочка. Измерение производят на основании анализа термодилуционной кривой, зарегистрированной с помощью катетера Сван-Ганц.

+T° — температурный градиент. Непрерывное измерение центральной температуры тела (пищеводной, ректальной, температуры крови) и температуры большого пальца ноги позволяет мониторировать этот простой показатель, в определенной степени отражающий состояние периферической перфузии.

Плетизмография" — форма и величина плетизмографической кривой позволяют судить о кровенаполнении периферических сосудов (но это не значит, что о кровотоке!). В последнее время большое распространение получила фотоплетизмография в комбинации с пульсовой оксиметрией.

СВИ — систолические временные интервалы левого желудочка. Измерение СВИ является способом неинвазивной динамической оценки контрактильного статуса левого желудочка:

ПН — период напряжения (или предизгнания) левого желудочка.

ПИ — период изгнания крови из левого желудочка.

ПН/ПИ — показатель, отражающий сократимость левого желудочка. *Для определения этих показателей необходимы ЭКГ, кривая артериального пульса, например, транскутанная каро-тидная сфигмограмма, или кривая АД, инвазивно регистрируемого через канюлю в лучевой или бедренной артерии, а также фонокардиограмма. Для оценки динамики показателей сократимости, основанных на СВИ, можно обойтись и без фонокардиограммы, но вычислить абсолютные значения этих параметров только лишь по ЭКГ и сфигмограмме невозможно.*

АКГ — апекскардиография — регистрация кривой верхушечного толчка сердца. АКГ позволяет неинвазивно мониторировать показатели сократимости левого желудочка, хотя и имеет определенные ограничения в повседневной практике. Более точным и практичным является метод калиброванной АКГ, в котором используют тензометрический датчик и обычный канал для инвазивного мониторинга АД.

"Гемодинамический профиль" — набор производных (расчетных) показателей, таких, как общее периферическое сопротивление сосудов, сопротивление сосудов малого круга кровообращения, работа левого и правого желудочков, насосные коэффициенты желудочков и пр., которые помогают понять гемодинамическую ситуацию, выявить слабое звено в сердечно-сосудистой системе,

дифференцировать место преимущественного поражения, подобрать терапию и оценить её эффективность

Метаболический мониторинг

$P_{\text{е}}\text{CO}_2$ — непрерывная регистрация в цифровом или графическом виде напряжения углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха (капнометрия). Позволяет судить об изменениях метаболической активности, адекватности вентиляции легких, оценивать состояние кровообращения, а при сравнении с $P_{\text{а}}\text{CO}_2$, и о вентиляционно-перфузионных отношениях.

VO_2 — прямое или расчетное определение потребления кислорода организмом. Некоторые современные приборы (например Р-В 7250) позволяют мониторировать этот показатель и на его основе оптимизировать терапию.

TO_2/VO_2 — показатель, отражающий обеспечение тканей кислородом — столько-то мл O_2 , доставляется к тканям для обеспечения потребления 1 мл O_2 .

КЭO_2 — коэффициент экстракции кислорода (см. выше)

$P_{\text{в}}\text{O}_2$, $S_{\text{v}}\text{O}_2$ — оксигенация смешанной венозной крови. Дискретное измерение в пробах крови, взятых из легочной артерии (в идеале), при отсутствии катетера Свап-Ганц можно использовать пробы крови, взятые из правого предсердия, где чаще всего и располагается дистальный конец подключичного или яремного катетера. Замечательную возможность гемодинамического и метаболического мониторинга предоставляют приборы, позволяющие непрерывно регистрировать $S_{\text{v}}\text{O}_2$, через фиброоптический катетер Сван-Ганц, введенный в легочную артерию.

При отсутствии возможности мониторировать сердечный выброс об адекватности доставки O_2 метаболическим потребностям тканей позволяют судить показатели оксигенации смешанной венозной крови.

Низкие $P_{\text{в}}\text{O}_2$ (< 33 мм рт.ст.) и $S_{\text{v}}\text{O}_2$ (< 64 %) являются безусловным свидетельством недостаточной доставки кислорода и гипоксии тканей.

Однако нормальные и даже высокие величины этих показателей не являются (!) убедительным признаком того, что доставка O_2 , адекватна метаболическим потребностям тканей организма.

ИНОТРОПНЫЕ И ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Добутамин (ДОБУТРЕКС)

Добутамин является синтетическим катехоламином, который был создан для лечения больных с застойной сердечной недостаточностью путем кратковременного внутривенного введения. Первоначально предполагалось, что этот препарат является мощным селективным агонистом β_1 -адренорецепторов и обладает исключительно положительным инотропным свойством. Однако позднее выяснилось, что добутамин является также и слабым агонистом β_2 и α -адренорецепторов. При непрерывной внутривенной инфузии добутамина с установленной скоростью его концентрация в плазме крови выходит на плато в пределах

8—10 минут, а концентрация метаболитов добутамина достигает максимума к третьму-четвертому часу. При прекращении инфузии концентрация добутамина в плазме резко падает, что в первую очередь связано с перераспределением препарата в тканях.

Добутамин фактически представляет собой смесь двух изомеров, из которых левовращающий оказывает преимущественно α -миметическое действие, а правовращающий воздействует на β рецепторы. Вазоконстрикторный эффект стимуляции α -рецепторов нейтрализуется сосудорасширяющим эффектом стимуляции β_2 -рецепторов в результате чего суммарный сосудистый эффект добутамина сводится к незначительным изменениям общего периферического сопротивления.

Увеличение сократимости миокарда вследствие положительного инотропного действия добутамина достигается стимуляцией β_1 и α -рецепторов, тогда как увеличение частоты сердечных сокращений связано лишь со стимуляцией β_1 -рецепторов. Вот почему положительные инотропные эффекты добутамина существенно более выражены, чем хронотропные. В дозах, приводящих к одинаковому повышению сердечного выброса, добутамин вызывает тахикардию и повышение общего периферического сопротивления сосудов в значительно меньшей степени, чем адреналин и норадреналин (Табл. 5).

Эта особенность создает определенные клинические преимущества добутамина перед другими катехоламинами (например, изопротеренолом, лом, допамином), терапия которыми сопровождается выраженной тахикардией. Так, при введении добутамина 16 больным с острым инфарктом миокарда наблюдалось значительное улучшение функционального состояния сердца и его производительности и при этом, судя по уровню креатинфосфокиназы и числу желудочковых экстрасистол степень повреждения миокарда не нарастала.

Стимуляция β -адренорецепторов добутамином реализуется через его *непосредственное воздействие на рецепторы*. Это специфическое свойство Добутамина выгодно отличает его от допамина, который воздействует на β -рецепторы не непосредственно, а через освобождение норадреналина на нервных окончаниях, которые при хронической сердечной недостаточности или длительной терапии катехоламинами могут быть существенно угнетены. Положительное инотропное действие добутамина проявляется в улучшении функции желудочков сердца и увеличении его производительности, что сопровождается *снижением давления в сосудах малого круга кровообращения, центрального венозного давления, давления в правом и левом предсердиях*. Это уникальное свойство добутамина позволяет применять его как средство монотерапии у больных с выраженной левожелудочковой сердечной недостаточностью, когда преднагрузка повышена и давление в легочных капиллярах превышает 18 мм рт.ст.

При лечении добутамином (10 мкг/кг/мин) больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и неишемической кардиомиопатии Mikulie и соавт. наблюдали существенное снижение давления заклинивания легочной артерии (с 28,9 до 20,2 мм рт.ст.), сопоставимое с реакцией на нитропруссид натрия (с 29,1 до 16,6), при этом диастолическое АД оставалось более высоким при введении добутамина. Необходимо отметить, что комбинации этих препаратов дает замечательный гемодинамический результат и позволяет поддержать многих больных с тяжелой СН, ожидающих трансплантацию сердца.

До недавнего времени положительные гемодинамические эффекты добутамина связывали главным образом с воздействием на систолическую фазу сердечного цикла и с увеличением сократимости миокарда. Ряд клинических исследований последних лет был направлен на изучение влияния добутамина на диастолическую фазу и лизитропную функцию сердца. Zeppellini и соавт. (1993) назначали добутамин в дозе 10 мкг/кг/мин 15

больным с ишемической болезнью сердца, у которых было выявлено более чем 75% стенозирование по крайней мере одной коронарной артерии. По данным клинико-физиологического исследования систолическая функция миокарда у этих больных была нормальной. Под влиянием добутрекса наблюдалось увеличение фракции изгнания ЛЖ с 63 до 71%, показателей сократимости ($dP/dt+$ возросло с 1392 до 2192 мм Hg/sec. $dP/dt/P$ — с 32 до 50) и расслабления миокарда (dP/dt — возросло с 1536 до 2015 мм Hg/sec) без увеличения частоты сердечных сокращений.

Таблица 5

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ АДРЕНЭРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

Показатель	Дозы	Добутамин	Допамин	Адреналин	Норадреналин	Изопроterenол
Ср.АД	малые	↑↓	↔↑	↑	↑	↓
	большие	↑	↑	↑	↑	↔↓
Сист.АД	малые	↔	↑	↓	↑	↑
	большие	↑↔	↑	↑	↑	↔
Диаст.АД	малые	↔	↑	↑	↑	↓
	большие	↑↔	↑	↑	↑	↓
СВ	малые	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑
	большие	↑	↑	↑	↔↓	↑
ОПС	малые	↓	↑↔	↓	↑	↔↑↓
	большие	↓	↑	↑	↑	↓
ЧСС	малые	↔	↑	↑	↑	↑
	большие	↔↑	↑	↑	↑	↑
ДЛК	малые	↓	↑	↑↓	↑	↔↓
	большие	↓	↑	↑	↑	↑↓
ПК	малые	↑	↑	↓	↓	↑↓
	большие	↑	↓	↓	↓	↑↓

↔ - незначительный эффект или отсутствие эффекта; ↑ — увеличение; ↓ - снижение; ОПС— общее периферическое сосудистое сопротивление ; СВ - сердечный выброс; ДЛК — давление в легочных капиллярах (или окклюзионное давление в легочной артерии); ПК — почечный кровоток. Малые дозы адреналина — 0,005—0,02 мкг/кг/мин

При изучении влияния добутамина на изоволемическую релаксацию было использовано внутривенное введение 5 мкг/кг/мин и внутрикоронарное введение 25 мкг/мин препарата больным с тяжелой застойной сердечной недостаточностью и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (III—IV класс NYHA, ФИЛЖ = $22 \pm 2\%$) и в контрольной группе людям без сердечной недостаточности и дисфункции ЛЖ. Усиление систолической функции миокарда было отмечено в обеих группах обследованных, хотя увеличение $dP/dt+$ у больных было существенно менее выраженным. Улучшение диастолической функции сердца, отразившееся в ускорении изоволемической релаксации, было более выраженным у больных с СН, как при внутривенном так и при внутрнкоронарном введении (*Parker.ID et.al. 1991*).

Внутривенное введение добутамина в дозе 2—15 мкг/кг/мин сопровождается увеличением сердечного выброса главным образом за счет увеличения ударного объема, что происходит вследствие усиления сократимости миокарда. Ударный объем и сердечный выброс возрастают при относительно небольшом повышении АД и частоты сердечных

сокращений. Общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузка) у больных с сердечной недостаточностью под влиянием добутамина снижается частично вследствие рефлекторного уменьшения симпатомиметического воздействия и частично вследствие прямого вазодилатационного эффекта. Снижение постнагрузки, обусловленное добутамином, вместе с его положительным инотропным действием облегчает изгнание крови из левого желудочка, приводит к увеличению фракции изгнания и тем самым также способствует увеличению сердечного выброса. Несмотря на значительное увеличение сердечного выброса при терапии добутамином, сопровождающая её вазодилатация предотвращает резкое повышение АД. Увеличение под влиянием добутамина ударного объема и фракции изгнания, что является отражением повышения эффективности работы левого желудочка, приводит к уменьшению его конечно-систолического объема КСО).

Преднагрузка левого желудочка -- конечно-диастолическое давление (КДД или давление наполнения) и конечно-диастолический объем (КДО) — снижаются, благодаря чему размеры камер сердца сокращаются и создаются более выгодные условия для функционирования гипертрофированного миокарда. Сокращение размеров сердца вследствие увеличения его производительности вместе со снижением пред- и постнагрузки способствует уменьшению напряжения миокарда, снижению потребления им кислорода и увеличению коронарной перфузии. При высоких дозах добутамина, вследствие увеличения ударного объема и работы сердца, потребление кислорода миокардом может возрасти. Однако, это повышение энергетических затрат не является критическим, благодаря не столь большому увеличению ЧСС и АД, как при введении адреналина или допамина. Доставка O₂ при терапии добутамином возрастает в большей степени, чем увеличивается потребление кислорода миокардом, что благоприятно сказывается на состоянии сердца.

Таблица 6
ДОБУТРЕКС: ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА КИСЛОРОДНЫЙ БАЛАНС
МИОКАРДА

<i>Потребление O₂, миокардом не изменяется или возрастает в меньшей степени, чем доставка.</i>	<i>Доставка O₂ к миокарду возрастает</i>
Сократимость ↑	Коронарная перфузия ↑
Минимальный хронотропный эффект ↔	- инотропизм
Постнагрузка не увеличивается ↔	- стимуляция β ₂ -рецепторов
Напряжение стенок желудочков ↓	Напряжение стенок желудочков ↓
	Градиент трансмиокардиального давления ↑
	Диастолический период и время коронарной перфузии ↔

При инфузии добутамина в дозе 5 мкг/кг/мин происходит увеличение сердечного выброса на 35%, коронарного кровотока на 37%, а потребления миокардом кислорода — лишь на 20%. Соответственно, при 10 мкг/кг/мин эти показатели возрастают на 65%, 51% и 40% (Magorien et al. 1983). Добутамин помогает восстановлению функционального состояния миокарда после ишемического эпизода и реперфузии (синдром "оглушенного", миокарда— "*stunned myocardium*").

Многие медикаментозные средства с сосудорасширяющими и инотропными

свойствами вызывают увеличение внутрилегочного шунтирования при их назначении больным с патологией легких. Добутамин не является исключением и за счет ослабления рефлекса гипоксической вазоконстрикции (Эрла-Лилиеншрадта) приводит к увеличению перфузии плохо вентилируемых участков и тем самым к увеличению венозного примешивания в легких. Однако оксигенация артериальной крови, несмотря на возрастающее Q_s/Q_t чаще всего не снижается, и даже возрастает, благодаря увеличению СВ и содержания кислорода в венозной крови.

При инфузии добутамина функция почек обычно улучшается, что находит свое отражение в увеличении диуреза, клиренса креатинина и экскреции натрия. Улучшение функции почек происходит вследствие увеличения сердечного выброса и вторичного улучшения перфузии почек, а не в результате прямого дилатирующего воздействия на почечные сосуды, как в случае применения допамина {*Leier et.al. 1977; Goldberg et.al. 1977*). Недавно было показано, что инфузия добутамина приводит к улучшению перфузии органов брюшной полости (*Uusaro et.al. 1996*).

Основные свойства, физиологические эффекты и возможные побочные действия добутамина (Добутрекса) представлены в таблице 7.

Таблица 7 СВОЙСТВА И ЭФФЕКТЫ ДОБУТАМИНА

- **синтетический катехоламин**
- **агонист β_1 адренорецепторов (преимущественно)**
(\uparrow контрактильности $>$ \uparrow ЧСС)
- **агонист β_2 и α_1 рецепторов (более слабый)** (вазодилатация = вазоконстрикция)
- **эффекты:**
 - \Rightarrow увеличение сердечного выброса
 - \Rightarrow снижение общего периферического сопротивления
 - \Rightarrow умеренное повышение ЧСС
 - \Rightarrow умеренное снижение легочного капиллярного давления
 - \Rightarrow снижение КДДЛЖ
- **фармакокинетика**
 - \Rightarrow действие начинается через 2 минуты
 - \Rightarrow максимальный эффект — через 10 минут
 - \Rightarrow $T_{1/2}$ (период полувыведения) = 2,5 мин
 - \Rightarrow элиминация через 10 мин
- **показания:**
 - \Rightarrow состояния, сопровождающиеся низким сердечным выбросом
 - \Rightarrow острая сердечная недостаточность
 - \Rightarrow обострение хронической сердечной недостаточности
 - \Rightarrow необходимость применения препарата с меньшей вазопрес-сорной активностью, чем у норадреналина или допамина
 - \Rightarrow сниженная перфузия органов и тканей
 - \Rightarrow повышенное давление наполнения желудочков
 - \Rightarrow необходимость увеличения доставки кислорода к тканям
 - \Rightarrow угнетение кровообращения при агрессивных режимах вентиляции легких

- **возможные побочные эффекты:**

- ⇒ тахикардия
- ⇒ аритмия
- ⇒ головная боль
- ⇒ беспокойство
- ⇒ тремор
- ⇒ ошущение тревоги

- **дозы и способ введения:**

- ⇒ постоянная внутривенная инфузия
- ⇒ обычно 2,5 — 15 мкг/кг/мин (иногла — до 40)
- ⇒ 250 мг препарата на 250 мл 5% раствора глюкозы = 1000 мкг/мл (не смешивать с другими препаратами!)
- ⇒ автоматический шприц, инфузионный насос или капельница с дозирующим "барабанчиком" (дозифлоу)
- ⇒ необходим гемодинамический мониторинг

- **толерантность:**

- ⇒ после 72 часов непрерывного введения
- ⇒ иногда после 24 часов
- ⇒ может быть уменьшена Неотоном

- **элиминация:**

- ⇒ через почки.

Допамин

Допамин (дофамин) является естественным предшественником норадреналина. Он оказывает дозо-зависимое влияние на α и β -адренергические рецепторы за счет высвобождения норадреналина из гранулярных пресинаптических депо. т.е оказывают не прямое адреномиметическое действие. Допамин оказывает также специфическое воздействие на допаминергические рецепторы почек и сосудов кишечника. В настоящее время известны два типа допаминовых рецепторов - DA₁ и DA₂. DA₁ представляют собой постсинаптические рецепторы, непосредственная стимуляция которых допамином приводит к дилатации коронарных, почечных, мезентериальных и мозговых сосудов. DA₂ являющиеся пресинаптическими рецепторами, также вызывают вазодилатацию, но механизм её другой — он основан на подавлении выброса норадреналина в нервных окончаниях (*Goldberg and Raijfer, 1985*).

Прямое стимулирующее воздействие допамина на допаминергические рецепторы почек в небольших, так называемых, *ренальных дозах*-1-2 мкг/кг/мин. вызывает в них вазодилатацию. увеличивает почечный кровоток и усиливает диурез. Было показано, что этот эффект допамина не снимается β -блокаторами. но может быть ослаблен фенотиазиновыми препаратами (аминазином) и бутирофенонами (дроперидол, галоперидол). Однако в клинике какого-либо влияния дроперидола на почечные эффекты допамина обнаружено не было (*Blumberg et.al., 1988*). Следовательно, при лечении больных в критических состояниях с нарушениями кровообращения и почечной недостаточностью использование допамина в ренальных дозах может улучшить перфузию почек и увеличить диурез. Хотя сведения, публикуемые в научной литературе о клинической эффективности допамина при лечении острой почечной недостаточности, противоречивы, наш опыт свидетельствует о том. что добавление к терапии допамина в дозе 1-2,5 мкг/кг/мин помогает поддержать или восстановить диурез при олигурии у больных, получающих катехоламины с

выраженным α -миметическим действием.

Допамин в дозе 2-5 мкг/кг/мин проявляет себя как агонист β -адренорецепторов — он увеличивает ЧСС, сердечный выброс и ударный объем крови: при этом он оказывает небольшое влияние на периферическое сопротивление сосудов (Табл. 5). Однако при повышении дозы свыше 5 мкг/кг/мин начинает доминировать α -миметический эффект допамипа, что проявляется в виде повышения артериального и венозного давления, вазоспазма, увеличения преднагрузки левого желудочка, сокращения мезентериального и почечного кровотоков.

Коронарный кровоток при инфузии допамина может возрастать, как в ответ на увеличение работы миокарда, так и вследствие прямого дилатационного воздействия (стимуляция DA_1 -рецепторов) на венечные артерии. Однако при высоких дозах, когда преобладает α -миметический эффект, сопротивление коронарного русла повышается и в этих условиях увеличенные метаболические запросы миокарда не могут быть удовлетворены адекватным увеличением кровотока и доставки кислорода (*Goldberg and Raijfer. 1985; Fowler et al. 1984*). В связи с этим необходимо иметь в виду потенциальный риск расширения зоны некроза при использовании допамина в высоких дозах у больных с острым инфарктом миокарда.

Допамин может подавлять секрецию гормонов, стимулирующих щитовидную железу, и снижать уровень тироксина. Снижение уровня тиреоидного гормона, приводя к подавлению метаболизма сердца, оказывает кардиопротекторное действие при терапии допамином больных с сердечной недостаточностью.

Учитывая свойства допамина оказывать положительное инотропное действие на миокард и при этом повышать артериальное давление, его часто используют для терапии критических состояний, связанных с низким АД, также как для стабилизации гемодинамики сразу после восстановления работы сердца при сердечно-легочной реанимации.

Адреналин

Адреналин (эпинефрин) является одним из важнейших эндогенных гормонов, продуцируемым главным образом надпочечниками в ответ на стресс. В отличие от норадреналина адреналин доставляется к рецепторам с циркулирующей кровью и небольшие изменения его концентрации в плазме могут вызывать существенные гемодинамические сдвиги. Адреналин вызывает вазоконстрикцию в кишечнике и почках и в меньшей степени в скелетной мускулатуре.

Кардиостимулирующие эффекты адреналина опосредованы через β -адренорецепторы (Табл. 4). Он укорачивает систолу в большей степени, чем диастолу, что отчасти обусловлено увеличением скорости прохождения импульса по проводящей системе сердца. При его воздействии возможно повышение эктопической активности и сокращение рефракторного периода, следствием чего является увеличение вероятности аритмий при терапии адреналином.

При продолжительном введении адреналина нередко наблюдается уменьшение содержания K^+ в плазме, сопровождающееся снижением зубца Т и удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Эти изменения на ЭКГ вместе со снижением $[K^+]$ должны настораживать врача как предвестники серьезных аритмий.

Коронарный кровоток под влиянием адреналина повышается, особенно у больных с

патологией коронарных артерий, однако соотношение доставки и потребления O_2 в сердце изменяется неблагоприятно. поскольку потребление миокардом кислорода из-за тахикардии и повышения постнагрузки возрастает в большей степени, чем миокардиальный кровоток. Эти изменения ограничивают использование адреналина при недостаточности коронарного кровообращения.

Гемодинамические эффекты экзогенного адреналина зависят от дозы и темпа введения препарата: при дозе 0.005—0.02 мкг/кг/мин он стимулирует главным образом β -адренорецепторы. что приводит к увеличению ЧСС и сердечного выброса и к периферической вазодилатации. Суммарный гемодинамический эффект при небольших дозах адреналина состоит в повышении пульсового давления, снижении общего периферического и легочного сосудистого сопротивлений, увеличении ударного объема, сердечного выброса и работы левого желудочка при условии поддержания адекватного объема циркулирующей крови.

Продолжительная инфузия растворов адреналина в возрастающих дозах при невосполненной кровопотере и гиповолемии опасна! Еще Септон в 1918 году подчеркивал, что попытки поддерживать АД вазопрессорами при неостановленном кровотечении не являются оптимальным способом лечения геморрагического шока.

По мере повышения дозы вводимого адреналина начинает преобладать α -адреномиметический эффект - наблюдаются увеличение общего периферического сопротивления сосудов и повышение АД. Изменения сердечного выброса при введении больших доз адреналина не имеют строгой зависимости от дозы, поскольку нарастающая вазоконстрикция приводит к увеличению постнагрузки и реальные изменения производительности сердца в этих условиях зависят от способности миокарда больного преодолевать эту возрастающую постнагрузку.

Адреналин вызывает сужение сосудов почек, ограничивает их перфузию и тем самым уменьшает диурез. При инфузии в дозе 0.035 мкг/кг/мин плазмоток в почках человека уменьшается на 10%. (*Combos et.al. 1962*). Это свойство адреналина существенно снижает его терапевтическую ценность при лечении больных в состоянии шока. хотя с увеличением сердечного выброса почечный кровоток может возрастать, что сопровождается усилением диуреза (*Coffin et.al. 1965*).

Норадреналин

Норадреналин (норэпинефрин) является естественным химическим нейромедиатором в симпатической нервной системе. Через стимуляцию α - и β -рецепторов он влияет на сердце и сосуды. При внутривенном введении небольших доз норадреналина проявляются главным образом β -адренергические эффекты -- усиление сократимости, повышение проводимости и увеличение частоты сокращений при незначительном влиянии на общее периферическое сопротивление сосудов. Обычно применяемые в клинике дозы норадреналина оказывают комбинированное действие и на α - и на β -рецепторы. Стимуляция α -адренорецепторов при более высоких дозах вызывает вазоконстрикцию. При этом повышение общего периферического сопротивления сосудов, увеличивая постнагрузку, само по себе вызывает увеличение сократимости (эффект Анрепа). работы сердца и ударного объема, если, конечно, миокард в состоянии преодолеть эту дополнительную нагрузку. При пораженном миокарде повышение постнагрузки сопровождается снижением сердечного выброса, несмотря на положительное инотропное действие норадреналина.

Повышение диастолического АД при введении норадреналина увеличивает перфузионное давление в коронарном русле, в результате чего коронарный кровоток возрастает и улучшается кровоснабжение миокарда. Однако нужно иметь в виду, что суммарные изменения кровоснабжения субэндокардиального слоя миокарда левого желудочка в значительной степени зависят от изменений конечно-диастолического давления (КДД). Повышение КДД левого желудочка приводит к ограничению кровоснабжения субэндокардиального миокарда, поэтому при назначении норадреналина необходим полноценный гемодинамический мониторинг.

Норадреналин вызывает вазоконстрикцию в системе малого круга кровообращения: это означает, что у больных с легочной гипертензией его следует применять с очень большой осторожностью. Хронотропный эффект норадреналина несколько прикрывается опосредованным через баро-рецепторы вагусным влиянием, обусловленным повышением артериального давления. Также как и адреналин, он является мощным констриктором сосудов кожи и мышц, а также мезентериальных и почечных сосудов, что существенно снижает его клиническую ценность. Тем не менее при кардиогенном шоке в комбинации с другими препаратами норадреналин, повышая сердечный выброс, может также способствовать благоприятному его перераспределению с улучшением кровоснабжения сердца и мозга. Подтверждением этому является уменьшение признаков ишемии миокарда и снижение продукции лактата у больных с кардиогенным шоком при правильно подобранной терапии, включающей в себя норадреналин.

Введение норадреналина в дозе 5 мкг/кг/мин вызывает повышение уровня сахара и кетоновых тел в крови у здорового взрослого человека. При длительном применении норадреналина в больших дозах возможно развитие гиповолемии из-за посткапиллярной веноконстрикции и перемещения жидкости из сосудистого русла в ткани.

Изопротеренол

Изопротеренол (изупрел, новодрин) является синтетическим амином с изолированным β -адреномиметическим действием. Стимулируя β -адренорецепторы он повышает частоту сердечных сокращений и увеличивает сократимость миокарда. Воздействие на β -адренорецепторы приводит к периферической вазодилатации. У больных с шоком и артериальной гипотензией показания к назначению изупрела ограничены, поскольку снижение общего периферического сопротивления сосудов часто преобладает над увеличением сердечного выброса, что приводит к дальнейшему снижению кровяного давления.

Положительные инотропный и хронотропный эффекты изупрела вызывают существенное увеличение потребления миокардом кислорода, что может усугубить ишемию сердечной мышцы и привести к расширению зоны некроза при инфаркте миокарда, несмотря на увеличение коронарного кровотока. При назначении изупрела повышается эктопическая активность и возрастает опасность аритмий. Показанием к назначению изопротеренола может быть синдром низкого сердечного выброса, связанный с брадикардией (слабость синусового узла, угнетение сердца), снижением сократимости миокарда на фоне повышенного периферического сопротивления сосудов, высокого сопротивления сосудов малого круга кровообращения и правожелудочковой сердечной недостаточности.

Эфедрин

Этот природный алкалоид по химическому составу и характеру симпатомиметического действия очень похож на адреналин. Эффекты стимуляции α - и β -адренорецепторов выражаются в сужении сосудов, повышении АД, бронходилатации, и, в значительно меньшей степени, в повышении сократимости миокарда. По сравнению с адреналином эфедрин оказывает на гемодинамику менее выраженное, но более продолжительное влияние. Это свойство вместе с такими эффектами, как торможение перистальтики кишечника, мидриаз, повышение содержания сахара в крови, возбуждение ЦНС, резко ограничивает возможность использования эфедрина при критических нарушениях кровообращения.

Мезатон

Мезатон, как и ряд других синтетических агонистов α -адренорецепторов (фенилэфрин, метоксамин, гутрон и пр.), практически не оказывает действия на β -адренорецепторы и потому не обладает инотропным влиянием на сердце. Он вызывает сужение сосудов, повышение АД и общего периферического сопротивления без увеличения сердечного выброса. Применение препаратов с изолированным α -адреномиметическим действием (вазопрессоров) у больных в критических состояниях ограничено лишь особыми случаями сосудистого коллапса, или вазодилатации различного генеза, сопровождающейся гипотонией и низким общим периферическим сопротивлением сосудов.

Сердечные гликозиды

Препараты дигиталиса широко используются в терапии сердечной недостаточности. В основе механизма их действия лежит усиление внутриклеточного транспорта кальция. Инотропное действие дигоксина несоизмеримо меньше, чем у катехоламинов, поэтому его использование при выраженной острой сердечной недостаточности ограничено. Как дополнительное средство в лечении больных с критическими нарушениями кровообращения дигоксин может быть назначен при тахиаритмиях и обострении хронической сердечной недостаточности.

CaCl₂

Хлористый кальций оказывает мощное положительное инотропное действие на сердце. Однако его использование для поддержания и усиления сократительной функции пораженного миокарда может быть лишь кратковременным в качестве средства неотложной помощи в ограниченных случаях. Например, при выраженной гиперкалиемии для поддержки насосной функции сердца возможно капельное введение раствора CaCl₂ до принятия радикальных мер по снижению уровня К в плазме крови — усиление диуреза, гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализ.

Имеются сообщения о кальциевых агонистах, которые могут увеличивать сердечный выброс и повышать общее периферическое сопротивление сосудов. Одним из таких препаратов является ВАУ К 8644, обладающий мощным вазоконстрикторным действием при инотропном действии, сходном с норадреналином. Существенным ограничением в клиническом применении препаратов этой группы является их сильное коронаросуживающее действие. Тем более, что в ряде экспериментальных работ при эндотоксиновом и бактериемическом шоке был показан органопротекторный эффект

препаратов противоположного действия — блокаторов кальциевых каналов.

Амринон, Милринон, Эноксимон

Эти некатехоламиновые препараты представляют собой еще одну группу инотропных средств, механизм действия которых связан с селективным ингибированием активности фосфодиэстеразы — фермента катализирующего расщепление цАМФ. Усиление сократимости миокарда под влиянием этой группы препаратов не связано с дополнительной стимуляцией β -адренорецепторов, а обусловлено накоплением в клетке цАМФ, являющейся вторичным внутриклеточным мессенджером этих рецепторов и обеспечивающей реализацию эффектов их стимуляции.

Амринон и Милринон являются бипиридиновыми производными, а Эноксимон относится к группе имидазолоновых кардиотоников. Эти препараты увеличивают сердечный выброс и расширяют периферические сосуды. Инотропное действие милринона приблизительно в 15 раз сильнее, чем амринона, и кроме того он значительно увеличивает кровоснабжение скелетной мускулатуры и кишечника. Эти препараты обладают выраженным люцитропным действием (улучшают диастолическое расслабление миокарда) и в небольшой степени увеличивают ЧСС. Latimer с соавторами (1989) показали, что эноксимон может потенцировать реакцию миокарда на адреналин и позволяет снижать дозу экзогенного адреналина и, соответственно, уменьшать его нежелательные эффекты.

Амринон показан: 1) для кратковременной терапии больных с сердечной недостаточностью, резистентных к обычной терапии с использованием дигиталиса, диуретиков и вазодилататоров, и 2) как дополнительное средство при развитии толерантности сердца к агонистам β -адренорецепторов (*down-regulation*) в процессе лечения больных с острой сердечной недостаточностью.

С теоретической точки зрения представляется перспективным комбинированное применение катехоламинов и ингибиторов фосфодиэстеразы в терапии острой сердечной недостаточности, хотя практический опыт пока еще ограничен. Помимо того в литературе высказывается озабоченность возможностью побочного влияния этой группы препаратов на энергетику кардиомиоцитов (Katz, 1989; Packer, 1988). Потребление кислорода миокардом при терапии ингибиторами фосфодиэстеразы не увеличивается.

Однако позитивный инотропный эффект препаратов этой группы некоторыми авторами ставится под сомнение он безусловно не имеет столь строгой зависимости от дозы, как у катехоламинов, что затрудняет подбор оптимальной дозы у конкретного больного в критическом состоянии. Период полувыведения и время достижения максимального эффекта у ингибиторов фосфодиэстеразы намного больше, чем у катехоламинов, что ограничивает их использование в клинике интенсивной терапии и реанимации. Эноксимон эффективен как при внутривенном, так и при энтеральном введении. Он метаболизируется главным образом в печени; 78% его выделяются с мочой. Основными побочными эффектами являются тошнота и рвота, возможны также нарушения функции печени и тромбоцитопения. Больным с этими осложнениями и с нарушениями сердечного ритма амринон противопоказан.

Не следует вводить эти препараты в растворах глюкозы из-за их химического взаимодействия, однако это не означает, что милринон или амринон нельзя назначать при инфузии растворов, содержащих глюкозу.

Допексамин

Допексамин является новым катехоламином, своеобразным аналогом допамина, обладающим многими из его положительных свойств. Он действует как агонист периферических допаминовых рецепторов и β_2 -адренорецепторов. Благодаря этим свойствам допексамин наряду с положительным инотропным оказывает сильное вазодилатирующее действие и относится к группе препаратов, именуемой *инодильтаторы*.

Таким образом, среди медикаментозных средств имеется довольно обширный список инотропных и вазоактивных препаратов, которые могут быть использованы при различных формах критических нарушений кровообращения. Однако практическое применение многих из этих препаратов при интенсивной терапии и реанимации ограничено по различным причинам: малая эффективность, неблагоприятные побочные действия, недостаточный клинический опыт, ограниченная доступность препарата и пр. В следующих разделах рассмотрим отдельные клинические синдромы, при которых показано использование тех или иных вазоактивных и инотропных средств, дозировки, способы введения и контроля эффективности терапии.

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИНОТРОПНЫХ И ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В распоряжении клиницистов имеется несколько препаратов, эффективно стимулирующих сердце и оказывающих мощное влияние на сосуды. В повседневной практике до сих пор наблюдается некоторая терминологическая неопределенность, которая создает путаницу в представлениях о показаниях и гемодинамических эффектах медикаментов этой категории. Наиболее часто применяемые определения — катехоламины, симпатомиметики, адреномиметики, вазопрессоры, прессорные амины, кардиотоники, синтетические катехоламины и т.д. — указывающие как на механизм действия препарата, так и на его гемодинамические эффекты, далеко не всегда могут точно отразить специфику фармакодинамики и физиологического воздействия того или иного медикаментозного средства.

Каждый из препаратов, используемых для стимуляции сердечно-сосудистой системы, имеет свой индивидуальный фармакодинамический профиль (табл. 5), и, следовательно, при назначении этих препаратов необходимо отчетливо представлять, какую терапевтическую цель мы прежде всего преследуем. Для повышения сократительной способности миокарда необходимо использовать препараты с селективным или преимущественным инотропным действием (инотропы), для повышения артериального давления можно использовать препараты с изолированным вазоконстрикторным свойством (вазопрессоры) и т.д., имея, конечно, в виду, что для многих из них характерно сочетание различных свойств.

Выбор инотропного препарата или комбинации этих препаратов и их дозировки зачастую представляет собой непростую задачу и должен быть прежде всего основан на конкретных клинкофизиологических данных, отражающих состояние больного. Вместе с тем врачу необходимо иметь в виду и принципиальные представления о показаниях и дозах

катехоламинов, применяемых при реанимации и интенсивной терапии больных с критическими нарушениями кровообращения и или органной недостаточностью (табл.8).

Таблица 8

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Реанимация при клинической смерти (остановка сердца)	<i>Адреналин</i> 0.5—3.0 мг в/в или в/сердечно, 2—3 мг интратрахеально (каждые 3—5 мин) одновременно с другими мерами по протоколу реанимации. <i>Добутамин</i> по восстановлению сердечной деятельности (по показаниям) возможно в сочетании с <i>Допамином</i> .
Кардиогенный шок	<i>Добутамин</i> + <i>Допамин</i> . если АД низкое (сист. <85; среднее <65) Если не удается поднять АД — <i>Норадреналин</i> ; ВАНБ.
Гиповолемический (геморрагический) шок	Только после (иногда в процессе) восполнения ОЦК (!) кратковременно для поддержания АД <i>Допамин</i> . <i>Адреналин</i> . После восстановления гемодинамики, если необходима инотропная поддержка, <i>Добутамин</i> .
Анафилактический шок	<i>Адреналин</i> (возможно вместе со стероидами, антигистаминными, плазмозаменителями); <i>Добутамин</i> и <i>Допамин</i> также могут быть использованы для стабилизации гемодинамики.
Септический шок	<i>Добутамин</i> + <i>Допамин</i> . Возможно + <i>Норадреналин</i> .
Острая сердечная недостаточность	<i>Добутамин</i> . Возможно, в комбинации с вазодилататорами и диуретиками. + <i>Допамин</i> ("почечная" доза). При низком диаст. АД и рефрактерности — <i>Норадреналин</i> . <i>Добутамин</i> предпочтителен при сопутствующей ХИБС.
Медикаментозная кардиодепрессия	<i>Добутамин</i> , <i>Адреналин</i> .
Правожелудочковая сердечная недостаточность, инфаркт ПЖ	<i>Добутамин</i> при тщательно подобранной респираторной терапии и, возможно, в комбинации с NO (окись азота). + <i>Норадреналин</i> .
Хр.серд. недостаточность (обострение, терминальные стадия)	<i>Добутамин</i> в сочетании с метаболической, диуретической и пр.терапией: возможно, с другими катехоламинами и вазодилататорами ("медикаментозный мост").
Острая тромбоэмболия легочной артерии	<i>Добутамин</i> , если необходима инотропная поддержка: при гипотензии — <i>Допамин</i> . <i>Норадреналин</i> .
Почечная недостаточность	<i>Допамин</i> в малых ("почечных") дозах. <i>Добутамин</i> , если функция почек страдает из-за недостаточности кровообращения
ИВЛ: агрессивные режимы, отучение от вентиляции.	<i>Добутамин</i> ; при снижении АД на фоне высокого давления в дыхательных путях — комбинация с <i>Допамином</i> .
Астматический статус	Селективные агонисты β-адренорецепторов в комплексе с другими терапевтическими мерами.

При назначении того или иного препарата ни в коем случае не следует исходить только лишь из величины артериального давления. Выбор инотропной терапии должен быть сделан с учетом данных, отражающих функциональное состояние сердца и сосудистого русла: давление наполнения правого и левого желудочков сердца, величину сердечного выброса, ЧСС и характер сердечного ритма, легочный газообмен, тканевой метаболизм. Оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы необходимо производить на основании современной концепции регуляции производительности сердца, детерминантами которой являются: преднагрузка (венозный возврат) и постнагрузка (текущее сопротивление выбросу крови) желудочков сердца, частота сердечных сокращений и сократимость миокарда (Рис. 3).

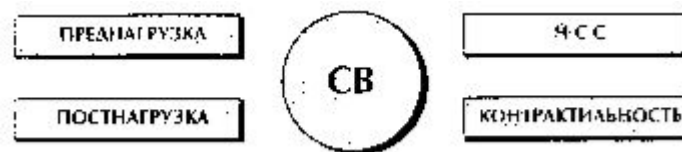


Рис. 3. Четыре детерминанты производительности сердца

Основные терапевтические цели применения инотропных и вазоактивных препаратов в практике реаниматолога заключаются:

- в воздействии на патологические изменения, лежащие в основе синдромов нарушения кровоснабжения и доставки кислорода к тканям:
- в обеспечении ТO_2 , адекватного метаболическим потребностям организма:
- в поддержке кровообращения с уровнем артериального давления, достаточным для обеспечения перфузии жизненно важных органов (в частности, коронарной перфузии):
- в предотвращении вторичных ишемических и гипоксических осложнений, приводящих к поражению органов и органной недостаточности.

Катехоламины при реанимации больных в состоянии клинической смерти

Внутривенные, внутрисердечные или интратрахеальные повторные введения *адреналина* (0,5—3,0 мг, т.е. 0,5—3,0 мл 0,1% раствора) являются одним из компонентов реанимационных мероприятий при остановке кровообращения.

Если после восстановления сердечной деятельности наблюдается недостаточность насосной функции желудочков при адекватной пред-нагрузке (ЦВД > 10 см вод.ст.; оДЛА > 18 мм рт.ст.) показаны инотропные препараты — *добутамин* от 2 до 15 мкг/кг/мин (иногда до 40 мкг/кг/мин); при низком АД — возможно в комбинации с *допамином*. При тахикардии и сниженном АД допамин может быть заменен на *норадреналин*, а при брадикардии — на *изопроterenол* или *орципреналин*.

Гиповолемический (геморрагический) шок.

При гиповолемическом шоке симпатомиметические амины не могут быть терапевтическим средством первой линии!

При *гиповолемическом шоке* прежде всего необходимо восполнение объема циркулирующей крови вначале по количеству, а затем и по качеству. Принцип поддержания адекватного ОЦК, впрочем, является основополагающим при интенсивной терапии и

реанимации любой категории больных в критических состояниях. Нередко больной не получает адекватного объема жидкости из-за необоснованного опасения перегрузки сердечно-сосудистой системы и развития отека легких, мозга и тканей других органов. "Трусливый врач — это самый страшный врач". пишет Б.Е. Вотчал (1963), — "потому что он найдет тысячи возможностей ничего не делать для больного". Клинический опыт и многочисленные публикации свидетельствуют о том, что высокая летальность среди больных, перенесших шок, связана не с отеком легких, а главным образом с развитием полиорганной недостаточности вследствие нарушения кровоснабжения тканей и доставки кислорода. Восполнение ОЦК осуществляют кристаллоидными и коллоидными плазмозаменителями, плазмой и эритроцитарной массой в количествах и пропорциях, соответствующих кровопотере и гемодинамическому статусу больного, следуя алгоритмам, изложенным во многих руководствах.

Хорошо известно, что применение вазопрессорных аминов при лечении больных в состоянии геморрагического (гиповолемического) шока должно быть сведено к минимуму, поскольку для этого состояния характерна выраженная гиперкатехоламинемия, вазоспазм и централизация кровообращения; дополнительное назначение экзогенных катехоламинов может усугубить расстройства микроциркуляции и доставки кислорода к тканям. Тем не менее, при шоке нередко наблюдается дисфункция желудочков сердца вследствие ишемии и гипоксии сердечной мышцы, а также в результате воздействия фактора, угнетающего миокард (MDF) [8]. Нарастающая кардиодепрессия усугубляет нарушения кровообращения и предопределяет показания к назначению инотропных средств, выбор которых может быть сделан лишь на основании объективной информации о гемодинамическом статусе и функциональном состоянии сердца больного.

Повышение преднагрузки (высокое ЦВД, оДЛА) при низком сердечном выбросе и/или низкой оксигенации смешанной венозной крови (P_{vO_2} ; $S_{v}O_2$) является показанием к назначению *Добутрекса* в дозе 5—12 мкг/кг/мин. Если при этом АД остается сниженным к терапии добавляют *допамин* или *норадреналин*, а при сохраняющейся на фоне терапии высокой преднагрузке назначают венодилататоры. Дозы этих препаратов должны быть тщательно "оттитрованы" под непрерывным гемодинамическим контролем. Если в процессе терапии, несмотря на подъем давления и адекватное восполнение кровопотери, наблюдается тенденция к снижению диуреза, целесообразно пересмотреть дозы вводимых катехоламинов, оставив допамин в "ренальной" дозе (0,5—2,5 мкг/кг/мин).

Острая сердечная недостаточность. Кардиогенный шок.

В основе этих синдромов лежит нарушение насосной функции сердца (миокардиальная недостаточность, нарушения ритма) при достаточной преднагрузке желудочков. Терапия при этих синдромах направлена на усиление сократительной функции миокарда (инотропы) и нормализацию сердечного ритма (содержание электролитов, антиаритмические средства, электрокардиостимуляция) на фоне поддержания адекватного ОЦК, коллоидно-осмотического давления и газового состава крови.

Добутамин назначают в дозе 5—20 мкг/кг/мин. Иногда доза может постепенно нарастать, доходя до 40 мкг/кг/мин. из-за прогрессивного снижения чувствительности миокарда к добутамину. Дополнительное назначение Неотона (экзогенного фосфокреатина) в дозе 0,1—0,15 г/кг в сутки в виде непрерывной инфузии позволяет повысить эффективность добутамина и снизить его дозу. При застойной сердечной недостаточности к терапии добавляют вазодилататоры и при необходимости диуретики.

При патологических состояниях, развивающихся на фоне хронической сердечной недостаточности, в программу интенсивной терапии необходимо включать добутамин в дозах, зависящих от степени недостаточности кровообращения.

Принципиальный подход к назначению инотропных и вазоактивных средств при лечении больных с острой сердечной недостаточностью и кардиогенным шоком представлен на рисунке 4.

При кардиогенном шоке, если среднее артериальное давление ниже 65 или систолическое — ниже 90 мм рт.ст., для подъема АД вместе с добутамином назначают *допамин* (4—15 мкг/кг/мин) или дозу которых титруют по давлению и другим показателям гемодинамики и газообмена. Если допамин вызывает чрезмерную тахикардию и при этом не дает достаточного увеличения АД, предпочтение отдают *норадреналину* (от 0,02 до 2,0 мкг/кг/мин), оставляя допамин в "ренальной" дозе. Добутамина, как мы уже отмечали, в значительно большей степени увеличивает ударный объем, чем допамин, при меньшем повышении пост-нагрузки и тахикардии и, соответственно, меньшем увеличении потребления кислорода миокардом.



Рис.4. Принципиальный подход к назначению инотропных и вазоактивных средств при острой сердечной недостаточности и кардиогенном шоке.

При обострении хронической сердечной недостаточности проводят комплексную медикаментозную терапию, включающую в себя *Добутрекс* (5—15 мкг/кг/мин), вазодилататоры, средства улучшающие реологию крови, её электролитный состав и метаболизм миокарда, при необходимости добавляют допамин в "ренальных" дозах и респираторную поддержку. У больных с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца, эту терапию подбирают при полноценном гемодинамическом мониторинге с использованием катетера Сван-Ганц и рассматривают как "медикаментозный мост", позволяющий поддержать кровообращение больного и правильно оценить показания и противопоказания к замене сердца.

Правожелудочковая сердечная недостаточность

В силу морфологических и функциональных особенностей правый желудочек сердца в отличие от левого плохо приспособлен к преодолению нагрузки давлением и гораздо лучше переносит объемную нагрузку. Помимо того необходимо учитывать особенность кровоснабжения миокарда правого желудочка, заключающуюся в том, что кровоток по правой коронарной артерии осуществляется в основном в фазу систолы, а не диастолы, как в сосудистом русле левой половины сердца. Гипертензия малого круга кровообращения, которая часто сопровождается РДС и полиорганную недостаточность, приводит к развитию недостаточности правого желудочка, усугубляющей расстройства кровообращения. Наряду с

уже упоминавшимися факторами, угнетающими миокард, свой вклад в развитие правожелудочковой сердечной недостаточности дает также ишемия миокарда, поскольку при артериальной гипотензии коронарная перфузия правого желудочка страдает. Тяжелая недостаточность правого желудочка развивается при его инфаркте.

Если диагностированная ПЖ сердечная недостаточность обусловлена ишемией миокарда, назначение вазопрессоров нередко может значительно улучшить гемодинамическую картину и состояние больного. *Норадреналин* вводят внутривенно в дозе 0.02—0.5 мкг/кг/мин при тщательном мониторинге гемодинамики. Особое внимание при этом обращают на систолическое давление, повышение которого способствует улучшению кровоснабжения миокарда правого желудочка. Иногда дозу приходится увеличивать до 2,0 мкг/кг/мин. Однако, если АД удастся поддерживать лишь с применением столь высоких доз норадреналина, спасти больного только медикаментозными средствами вряд ли удастся и необходимо поставить вопрос о механической поддержке кровообращения.

Добутамин при этом назначают в дозах, обеспечивающих увеличение сердечного выброса и снижение постнагрузки правого желудочка — 5—15 мкг/кг/мин. *Допамин* используют как средство поддержания перфузии почек под контролем диуреза в "ренальных" дозах.

Благоприятный эффект при тяжелой острой правожелудочковой сердечной недостаточности оказывают назначаемые вместе с катехоламинами такие мощные дилататоры сосудов малого круга кровообращения, как простагландин E₁ и, особенно, окись азота (NO), которую вводят ингаляционно (*Э.М. Николаенко и соавт. 1995*).

Септический шок

Септический шок, как мы уже отмечали, представляет собой тяжелое нарушение распределения сердечного выброса со снижением артериального давления и периферического сопротивления сосудов. Ведущими факторами нарушения гемодинамики и доставки кислорода к тканям являются расстройства микроциркуляции и транспорта O₂ из крови капилляров к местам его использования в клетках, дисфункция миокарда и гиповолемия. Сохраняющаяся гиповолемия и сердечная недостаточность не дают возможности улучшить периферическое кровообращение и уменьшить тканевую гипоксемию, что приводит к полиорганной недостаточности, включая респираторный дистресс-синдром. Кроме того, при нарушениях микроциркуляции затрудняется отдача тепла организмом, что усугубляет гипертермию, и остается ненормальным распределение вводимых медикаментозных средств, включая антибиотики.

Терапевтическая стратегия при септическом шоке (*см. Алгоритм*) сводится к увеличению доставки кислорода к тканям в такой степени, чтобы потребление его достигло максимума. Основой этой терапии является **достаточный объем переливаемой внутривенно жидкости** — коллоидных и кристаллоидных плазмозаменителей и, при низком гематокрите, эритроцитарной массы. Безусловно, чрезмерное увеличение давления в малом круге кровообращения при больших объемах инфузий создает опасность прогрессирования интерстициального отека легких и ухудшения легочного газообмена, поэтому терапию необходимо проводить при тщательном мониторинге по строгому протоколу, ориентированному на увеличение TO₂ (Алгоритм TO₂), на фоне оптимизированной респираторной поддержки.

Наряду с активной инфузионно-трансфузионной терапией назначают **инотропные средства** даже при скрытой сердечной недостаточности, когда сердечный выброс остается

нормальным или даже повышенным.

При раннем назначении добутамина в дозе 5—8 мкг/кг/мин (если нет показаний к большей дозе) и достаточном объеме переливаемой жидкости наблюдается значительное увеличение сердечного выброса, транспорта O_2 и потребления кислорода без существенного изменения давления. Наблюдающееся иногда снижение среднего АД при введении добутамина свидетельствует скорее всего о гиповолемии. Исходя из основной стратегической цели при интенсивной терапии больных с септическим шоком, дозу добутамина (до 15, редко — до 40 мкг/кг/мин) подбирают, стремясь увеличить TO_2 до такой степени, чтобы потребление кислорода достигло максимума и перестало увеличиваться по мере увеличения сердечного выброса.

Hankeln и соавт. (1987) убедительно показали, что вероятность выживания значительно выше у тех больных с РДС и шоком, у которых сердечный индекс был больше $4,9 \text{ л/мин/м}^2$, $TO_2 > 740 \text{ мл/мин/м}^2$, а потребление $O_2 > 182 \text{ мл/мин/м}^2$. При развитии септического шока у кардиохирургических больных с сердечной недостаточностью сердце, как наиболее слабое звено в системе транспорта кислорода, не может самостоятельно увеличить сердечный выброс настолько, чтобы обеспечить доставку O_2 , адекватную возросшим метаболическим потребностям организма. По-видимому, поэтому мы не наблюдаем у них отчетливой фазы "горячего шока". Выживают лишь те из этих больных, у кого удается с помощью комбинированной инотропной поддержки увеличить TO_2 настолько, что потребление кислорода достигает максимума, а соотношение VO_2/TO_2 , выходит на плато (Nicolayenko, 1994).

Если АД остается низким, назначают **вазопрессоры**, которые необходимы для обеспечения достаточного перфузионного давления в жизненно важных органах. Обычно стремятся повысить систолическое АД до 90—100 мм рт.ст. или среднее АД — до 75—80 мм рт.ст. Наиболее подходящим для этой цели является *допамин* с его α - и β -миметическим действием; однако чрезмерная тахикардия заставляет иногда переходить на введение более сильного *вазоконстриктора норадrenalина*. Некоторое время тому назад многие клиницисты категорически отвергали использование вазопрессоров при шоке, поскольку они могут усугубить нарушения микроциркуляции. Однако после ряда углубленных исследований (Desjars et al. 1987, 1989; Hesselvik a. Brodin. 1989; Martin et al. 1990) это отношение к прессорным аминам изменилось. Действительно, у больных с септическим шоком норадrenalин в комбинации с добутамином способствует восстановлению сосудистого тонуса и ауторегуляции периферического кровообращения и улучшению обеспечения тканей кислородом. К тому же тахикардия и аритмия при назначении норадrenalина менее существенны, чем при использовании допамина, а почки, как оказалось, не только не страдают при этом от ишемии, но и, наоборот, улучшают свою функцию. При введении норадrenalина в дозе 0,5 мкг/кг/мин Hesselvik и Brodin (1989) обнаружили повышение среднего АД с 50 до 69 мм рт.ст. и существенное увеличение диуреза.

Тем не менее при использовании мощных вазопрессоров необходимо иметь в виду, что сокращение емкости сосудистого русла и повышение ЦВД и давления в легочных капиллярах могут маскировать сохраняющуюся гиповолемию и приводить к ошибочному решению об ограничении объема вводимой жидкости. Этой ошибки можно избежать, если в определении объема инфузионной терапии руководствоваться не только и не столько показателями давления, сколько показателями TO_2 и VO_2 , и придерживаться представленной выше терапевтической стратегии с использованием инотропной поддержки добутамином, который снижает преднагрузку левого желудочка и позволяет увеличить объем инфузий и, в

конечном счете, улучшить оксигенацию тканей.

ИВЛ. Респираторная поддержка.

Респираторная поддержка с использованием современных способов и режимов искусственной вентиляции легких является одним из основных методов терапии больных в критических состояниях и реализации стратегии, направленной на увеличение транспорта кислорода. Вместе с тем ИВЛ сама по себе оказывает сильное воздействие на систему кровообращения, которое нередко приводит к ограничению венозного возврата, легочного кровотока и снижению сердечного выброса. На сердце влияют не только механические воздействия, обусловленные повышением альвеолярного и внутригрудного давлений. Известно, что некоторые гуморальные факторы, продуцируемые эндотелиальными клетками легочных сосудов при вентиляции легких с положительным конечно-эспираторным давлением (ПКЭД), обладают кардиодепрессорным эффектом (*Pattern et.al. 1977; Marini et.al. 1980*) и наряду с повышением сопротивления сосудов малого круга кровообращения тоже могут вызывать снижение сердечного выброса.

Профилактика и терапия этих осложнений у больных в критических состояниях основана прежде всего на оптимизации режимов вентиляции легких, однако, нередко вместе с этим необходимо назначить и добутамин, который обеспечит увеличение производительности сердца, а если при повышении ПКЭД происходит снижение артериального давления, добутамин назначают в комбинации с допамином.

Особенно важно обращать внимание на манифестацию острой сердечной недостаточности при отлучении больных от вентилятора после продолжительной ИВЛ. Дополнительная нагрузка на систему кровообращения в связи с резко возрастающими затратами энергии и потребностью тканей в кислороде иногда становится фактором, задерживающим процесс отлучения и перевода больных на спонтанное дыхание. Усиление энтерального и парентерального питания, метаболическая терапия с использованием экзогенного фосфокреатина, пересмотр седативной терапии и т.п. с назначением при этом постоянной инфузии *добутамина* (5—8 мкг/кг/мин) помогает быстрее и с меньшими осложнениями преодолеть этот непростой этап в лечении больного.

ДОЗЫ И СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ

В силу особенностей фармакокинетики инотропные и вазоактивные средства при лечении больных с тяжелыми нарушениями кровообращения обычно назначают в виде непрерывной внутривенной инфузии, что позволяет поддерживать необходимую концентрацию препарата в плазме. Фармакокинетика является отражением во времени всех процессов, связанных с распределением, биотрансформацией и элиминацией препарата. Концентрация в плазме крови тесно связана со скоростью введения и фармакокинетикой препарата, однако реакция организма на его воздействие может зависеть не только от концентрации, но также и от изменений состояния рецепторов и от способности самих клеток реагировать на что воздействие.

Из-за очень короткого периода полувыведения (<2,5 мин: "*Справочник Видаль*". 1995) *Допутрекс* вводят внутривенно непрерывно с помощью инфузионных насосов, специальных дозаторов капельного введения ("*дозы-флоу*", "*барабанчиков*") или автоматических шприцев.

Для этого препарат предварительно разводят до нужной концентрации 5-процентной глюкозой (декстрозой) или физиологическим раствором. В качестве растворителя можно использовать и другие стандартные кристаллоидные растворы для внутривенного введения: Рингер-Лактат, 10% глюкозу и т.п. Добутрекс не следует смешивать с растворами, имеющими щелочную реакцию ($\text{pH} > 7.45$), в частности, с растворами бикарбоната натрия. Не рекомендуется также смешивать Добутрекс с другими препаратами в одном растворе из-за возможной бионесовместимости. Не следует вводить Добутрекс одновременно с веществами, содержащими этанол или бисульфит натрия.

Наиболее удобной и практичной концентрацией добутамина в растворе для внутривенного введения является **1 мг в 1 мл**. Для получения такого раствора **250 мг** препарата (1 флакон содержит 250 мг сухого вещества) растворяют в **250 мл** выбранной по клиническим соображениям инфузионной среды в качестве растворителя.

Если необходимо ограничить объём вводимой жидкости, **250 мг** Добутрекса можно развести лишь в **50 мл** инфузионного раствора. Однако, при этом "рабочая" концентрация добутамина будет очень высокой—**5 мг/мл**, что создает дополнительные трудности в титровании дозировки, для внутривенного введения такого раствора требуется хорошо регулируемый шприц-дозатор. Во избежание осложнений и передозировки не следует вводить столь концентрированный раствор добутамина с помощью обычной капельницы!

Скорость введения раствора инотропных препаратов можно определить по номограммам, исходя из массы тела больного, концентрации препарата в приготовленном растворе и необходимой дозы, с помощью таблицы (табл. 10) или рассчитать по простой формуле.

Таблица 10.

**ФОРМУЛА РАСЧЕТА СКОРОСТИ ИНФУЗИИ РАСТВОРОВ ИНОТРОПНЫХ И
ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

$$C \text{ (мл/мин)} = D \text{ (мкг/кг/мин)} \times M \text{ (кг)} / K \text{ (мкг/мл)}$$

C — скорость инфузии в мл/мин;

D — заданная доза препарата в мкг/кг/мин;

M — масса тела больного в кг;

K — концентрация препарата в приготовленном ("рабочем")
растворе в **мкг/мл**.

При использовании стандартной капельницы 1 мл водяного раствора содержит 20 капель. Следовательно для вычисления скорости инфузии в каплях можно использовать ту же формулу с поправочным коэффициентом **x 20**.

$$C \text{ (кап/мин)} = D \text{ (мкг/кг/мин)} \times M \text{ (кг)} \times 20 / K \text{ (мкг/мл)}$$

Итак, если пациенту весом 70 кг мы собираемся вводить

Добутрекс в дозе **5 мкг/кг/мин** капельным способом раствор **250:250**, скорость введения должна быть: $C(\text{кап/мин}) = 5 \text{ мкг/кг/мин} \times 70 \text{ кг} \times 20 / 1000 \text{ мкг/мл}$
= 7 капель в 1 минуту

Для продолжительной внутривенной инфузии раствора Добутрекса предпочтительно использование отдельного венозного доступа, что облегчает дозирование препарата и уменьшает вероятность бионесовместимости с другими веществами. Нужна особая осторожность и предусмотрительность при всевозможных в/в инъекциях, которые медсестры производят через тот же катетер, по которому раствор Добутрекса поступает в вену.

При этих инъекциях возможны по крайней мере два опасных осложнения.

Одно из них связано с выключением капельницы и прекращением поступления инотропного средства во время введения какого-либо другого лекарства. Это может привести к опасному снижению сердечного выброса и артериального давления.

Другая опасность обусловлена быстрым введением какого-либо вещества из шприца в тот же самый венозный катетер и проталкиванием находившегося в нем раствора добутрекса в венозное русло. Легко себе представить, что при этом доза вводимого добутамина мгновенно резко возрастает, вызывая тахикардию и нередко аритмию с нарушениями гемодинамики. Вероятность такого осложнения при манипуляциях с дополнительным в/в введением из шприцев возрастает, если используются концентрированные растворы добутамина (более 1 мг/мл).

Простой расчет показывает, насколько реальна опасность такого осложнения.

Допустим, мы выбрали дозу Добутрекса - 5 мкг/кг/мин — для поддержки кровообращения больному с массой тела 70 кг и используем раствор с концентрацией препарата 5 мг/мл (250 мг Добутрекса в 50 мл 5% глюкозы). В этом случае мы вводим (5 мкг/кг/мин x 70 кг) 350 мкг препарата в 1 минуту или около 6 мкг в 1 секунду.

Теперь представим себе, что медсестра, проколов резиновую трубочку капельницы в двух сантиметрах от места соединения её с подключичным катетером, в течение 5—6 сек вводит в/в 5 миллилитров какого-либо раствора (например, антибиотик по назначению). Что происходит с той порцией раствора Добутрекса, которой заполнен катетер? Конечно, она мгновенно поступает в венозное русло. За 1 сек, таким образом, введется **5 мг Добутрекса**, т.е. доза его оказывается **почти в 1000 (!) раз больше** подобранной.

При использовании только одной центральной вены (напр. внутренней яремной или подключичной) для введения и Добутрекса и всех остальных растворов и медикаментов вероятность осложнений и проблем с поддержанием необходимого темпа инфузии препарата будет меньше, если применить двух- или трехканальный катетер. Для инфузии Добутамина возможно очень осторожное использование периферических вен: при этом должна быть уверенность, что паравенозное введение исключено, поскольку описаны случаи некроза тканей при попадании добутамина и допамина в подкожную клетчатку.

Начиная инфузионное введение инотропных или вазопрессорных препаратов, необходимо заранее определить, когда закончится инфузия. Для того, чтобы не прерывать начатую терапию и не допускать "провалов" гемодинамики при замене пустого флакона на свежеприготовленный!

При введении Добутрекса в дозе **10 мкг/кг/мин** больному с массой тела **70 кг** приготовленного раствора (**250/250**) хватит приблизительно **на 6 часов**.

[250 мл / 0.7 мл/мин = 357 минут]

Эти предостережения и рекомендации относятся, естественно, и к другим сильно действующим препаратам !

Допамин вводят внутривенно с соблюдением тех же принципов, что и добутамин. Дозы допамина, которые варьируют в широких пределах, подбирают по клиническому эффекту и в зависимости от терапевтической цели.

Дозы Допамина

"Ренальные " дозы — 1—2.5 мкг/кг/мин

Селективная стимуляция почечных допаминовых рецепторов. Повышение клубочковой фильтрации и диуреза.

Малые дозы — 2—4 мкг/кг/мин

Стимуляция β -адренорецепторов. Усиление сократимости и увеличение ЧСС . Повышение клубочковой фильтрации.

Средние дозы — 6—8 мкг/кг/мин

Стимуляция (α и β -адренорецепторов. Увеличение СВ. Увеличение ЧСС. Вазоконстрикция, повышение ОПС.

Высокие дозы — > 10 мкг/кг/мин

Преимущественно стимуляция α -адренорецепторов. Вазоконстрикция, значительное повышение ОПС. Возможно снижение СВ.

Допамин выпускается в ампулах с раствором различной концентрации. Например, в 1 ампуле препарата "Допмин" содержится 200 мг активного вещества в 5 мл раствора (40 мг/мл). В 1 ампуле отечественного препарата "Дофамин" — 25 мг в 5 мл раствора (5 мг/мл). Дофамин можно использовать для внутривенной инфузии с помощью автоматического шприца-дозатора без разведения. Скорость инфузии в зависимости от назначенной дозы и массы тела пациента можно рассчитать по приведенной выше формуле или определить по таблице или номограмме.

Адреналин. В ампуле находится 1 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, т.е. 1 мг активного вещества. Доза адреналина при терапии больных в критических состояниях чрезвычайно вариабельна, ее приходится титровать по гемодинамическому эффекту, для чего необходимы тщательный мониторинг и введение с помощью инфузионного насоса или капельницы с точным дозатором. При небольших дозах (0,04—0,1 мкг/кг/мин) превалирует β -адреномиметический эффект, а при более высоких (до 1,5 мкг/кг/мин) на первый план выходит α -миметический эффект.

Раствор адреналина для внутривенной продолжительной инфузии готовят в зависимости от назначаемой дозы. При необходимости вводить 0,1—1,5 мкг/кг/мин разводят 10 мг препарата (10 ампул) в 250 мл 5%-го раствора глюкозы или в каком-либо другом стандартном кристаллоидном растворе для внутривенного введения (физиологический раствор, Рингер-Лактат, 10% глюкоза и др.). Рабочая концентрация в таком растворе — 40 мкг/мл.

Для введения адреналина в дозе **0,5 мкг/кг/мин** больному с массой тела 70 кг скорость введения приготовленного таким образом раствора составит **0,875 мл/мин**.

$$[0,5 \text{ мкг/кг/мин} \times 70 \text{ кг} / 40 \text{ мкг/мл} = 0,875 \text{ мл/мин}]$$

Если предполагается поддержка кровообращения с использованием небольшой дозы адреналина — 0,05—0,1 мкг/кг/мин — целесообразно приготовить менее концентрированный раствор: 20 мкг/мл. Для этого к 250 мл 5%-го раствора глюкозы добавляют 5 ампул (5 мг) адреналина. Для введения адреналина в дозе 0,05 мкг/кг/мин больному с массой тела 70 кг скорость инфузии раствора составит 0,175 мл/мин.

Флакона, в котором находятся 250 мл раствора адреналина в разведении 20 мкг/мл хватит при таком темпе инфузии на сутки. Больше, чем на 24 часа заготавливать раствор препаратов не следует. Если после 24 часов во флаконе остался не использованный раствор препарата, его нужно заменить на свежеприготовленный.

Норадреналин выпускается в виде 0,2% раствора в ампулах по 1 мл—в 1 ампуле содержится 2 мг препарата. Дозы норадреналина также, как и адреналина, чрезвычайно переменны — от 0,03 до 2,5 мкг/кг/мин. Представления о клинической ценности этого мощного вазоконстриктора в литературе неоднозначны. Многие клиницисты совсем недавно считали недопустимым использование подобных препаратов в терапии критических нарушений кровообращения из-за усиления нарушений перфузии тканей при их внутривенном введении. Однако в исследованиях последнего времени были показаны преимущества более сильных, чем допамин, вазопрессорных аминов в терапии, в частности, септического шока. Норадреналин более эффективно восстанавливает тонус сосудов, вызывая меньшую тахикардию, чем допамин.

Приготовление "рабочих" растворов, способы введения и дозирование норадреналина основаны на тех же правилах, которые применяются при терапии другими катехоламинами.

Мезатон. Гутрон.

Эти препараты с изолированным (α -миметическим свойством оказывают прямое вазоконстрикторное действие и повышают артериальное давление, не влияя непосредственно на сердце. Их применение ограничено особыми клиническими состояниями, в основе которых лежит снижение сосудистого тонуса и вазодилатация, сопровождающаяся падением артериального давления (нейрогенный коллапс, травма позвоночника с нарушением симпатической регуляции, специфические отравления и пр.). Мезатон обычно вначале вводят внутривенно мел-ленно от 1 до 10 мг в виде раствора, приготовленного в шприце, в который набирают 1 мл 1% раствора препарата и добавляют 10 мл раствора глюкозы или физраствора. Оценив гемодинамический ответ на это введение, при необходимости переходят на капельную инфузию раствора мезатона с концентрацией 10 мг в 100 мл., титруя скорость введения по изменениям АД.

Не следует применять препараты этой группы при продолжающемся кровотечении и выраженной гиповолемии!

Как мы уже отмечали, все катехоламины, применяемые в клинической практике, имеют свои особенности в воздействии на адренергические рецепторы и, соответственно, на гемодинамику. Использование этих особенностей позволяет врачу находить наиболее выгодные комбинации препаратов при различных клинических ситуациях, опираясь на данные гемодинамического и метаболического мониторинга, и исходя из терапевтической стратегии.

Добутамин в значительной мере может помочь в решении терапевтических задач, которые встают перед клиницистом в отделении реанимации и интенсивной терапии при лечении тяжелых больных в критических состояниях. В обобщенном виде принципиальный алгоритм применения добутамина у больных в критических состояниях представлен на рисунке 5.

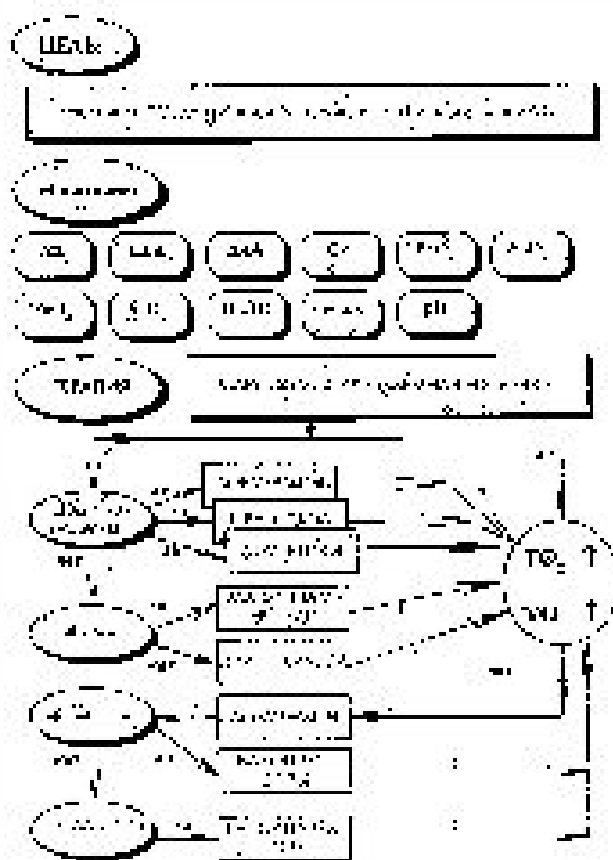


Рис. 5. Принципиальный алгоритм использования добутамина при лечении больных в критических состояниях

Совершенно очевидно, что все усилия врача направлены на сохранение жизни больного и восстановление его здоровья. Тем не менее эта основная цель может быть достигнута лишь путем планомерного решения точно и своевременно сформулированных этапных, промежуточных диагностических и терапевтических задач. Одним из важнейших компонентов комплексной интенсивной терапии критических состояний является, как мы уже отмечали, обеспечение адекватной доставки кислорода к тканям. В предлагаемом для этого алгоритме врач ставит перед собой цель увеличить TO_2 больного до уровня, обеспечивающего максимальное и достаточное для данных конкретных условий (лихорадка, гиперметаболизм, сепсис и т.п.) потребление O_2 . (Безусловно этот подход не должен рассматриваться, как альтернатива разумному применению средств снижения повышенной

потребности кислорода в организме).

Для оценки эффективности терапии, направленной на достижение этой цели, необходим непрерывный и надежный мониторинг гемодинамических и метаболических параметров, представленных на схеме. Катетер Свана-Ганца значительно расширяет наши возможности в оценке гемодинамического статуса, позволяя точно и с необходимой дискретностью определять основные детерминанты производительности как правых, так и левых отделов сердца, величину транспорта и потребления O_2 . Без катетера в легочной артерии прецизионность этой оценки у больных с мультиорганной патологией, с тяжелой травмой, с сепсисом, с РДС и т.п. очень часто оказывается не достаточной, что не позволяет в полной мере и без осложнений реализовать терапевтические планы.

Для достижения поставленной цели прежде всего необходимо оптимизировать венозный возврат крови к сердцу — преднагрузку. Механизм Франка-Старлинга в увеличении производительности сердца и, соответственно, TO_2 должен быть использован в полном объеме, до того как будут подключены средства воздействия на другие механизмы увеличения производительности сердца. В процессе объемной нагрузки постоянно контролируют ЦВД (преднагрузка ПЖ) и окклюзионное давление легочной артерии (преднагрузка ЛЖ), задавая себе вопрос — ЦВД $>$ или $<$ 10, оДЛА $>$ или $<$ 18? При повышении этих давлений более 10 и 18мм рт.ст., соответственно, начинают введение добутамина, контролируя TO_2 и VO_2 . В соответствии с клиническими требованиями и состоянием газообмена подбирают необходимую респираторную поддержку и прочие компоненты интенсивной терапии. При низком АД (вопрос: ср. АД $<$ 70 ? ответ: да) и ОПС дополнительно назначают вазопрессоры, а при артериальной и сохраняющейся венозной гипертензии — венодилататоры.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Василенко Н.И., Эделева Н.В., Довженко Ю.М., Журба Н.М. Особенности функционирования системы кислородообеспечения в 1-е сутки у пострадавших с различным течением посттравматического периода. Анест. и реанимат., 1989; 2:47.
2. Лебедева Р.Н., Русина О.В. Катеохламины и адренергетические рецепторы. Анест. и реанимат., 1990; 3:73—76.
3. Лебедева Р.Н., Тугаринов С.А., Чаус Н.И., Русина О.В., Мустафин А. Клинический опыт применения добутамина у больных в раннем послеоперационном периоде. Анест. и реанимат., 1993; 3(?):48—50.
4. Николаенко Э.М. Сочетанное применение добутамина и фосфокреатина при терапии критических нарушений кровообращения. В кн. "Актуальные пробл. и перспективы развития современной реаниматологии". Москва, 1994:155.
5. Николаенко Э.М. Влияние добутамина на транспорт (T02) и потребление кислорода (V02) при кардиогенном шоке. В кн.: "Актуальн. вопр. анестезиологии и реаниматологии" Донецк, 1993:110.
6. Николаенко Э.М. Критический уровень транспорта O₂ в раннем периоде после протезирования клапанов сердца. Анест. и реанимат.-тол., 1986; 1:26.
7. Николаенко Э.М., Серегин Г.И., Арыков И.М. и др. Ингаляционное введение NO: новый подход к терапии острой дыхательной недостаточности и легочной гипертензии. 10 Всероссийск. Пленум Правл. Общ. и Федерации Анест. и реаниматол. Н-Новгород, 1995:71—72.
8. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. Москва, 1988.
9. American Heart Association. Guide lines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA, 1992; 268:2220.
10. Bishop M.N., Shoemaker W.C., Appell P.L., et al. Relationship between supranormal values, time delays, and outcome in severely traumatized patients. Cr Care Med., 1993; 21:56—63.
11. Brislow M.R., Ginsburg R., Umans V., et al. β_1 and β_2 -adrenergic receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: Coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β_2 -receptor down-regulation in heart failure. Circ Res., 1986; 59:297—307.
12. Bristow M.R., Ginsburg R., Gilbert E.M., et al. Heterogeneous regulatory changes in cell surface membrane receptors coupled to a positive inotropic response in the failing human heart. Basic Res. Cardiol., 1987; 82(Suppl): 369—376.
13. Desjars P., Pinaud M., Potel G., et al. A reappraisal of norepinephrine in human septic shock. Crit. Care Med., 1987; 15:134—137.
14. Edwards J.D. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. Crit. Care Med., 1991; 19:658—663.
15. Cryer H.M., Richardson J.D., Longmire-Cook S. Oxygen delivery in patients with adult respiratory distress syndrome who undergo surgery. Arch Surg., 1989; 124:1878—1885.
16. Feldman M.D., Copelas L., Gwathmey J.K., et al. Deficient production of cyclic AMP: Pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. Circulation, 1987; 75:331—339.
17. Gilbert J., Erian R., Solomon D. Use of survival cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. Crit. Care Med., 1990; 18:1304—1305.
18. Hankeln K.B., Gronemeyer R., Held A., et al. Use of continuous noninvasive measurement of oxygen consumption in patients with ARDS following shock of various etiologies. Crit. Care Med., 1991; 19:642—649.
19. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H.S., et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N. Eng. J. Med., 1994; 330:1717—1722.

20. *Hayes M.A., Yau EHS, Timmins A.C., et al.* Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption in relation to outcome. *Chest.*, 1993; 103:886—895.
21. *Hesselvik J.F., Brodin B* Low dose of norpinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit. Care Med.*, 1989; 17:179—180.
22. *MacCanel K.L, Glraud G D. Hamilton P.L., et al.* Haemodynamic response to dopamine and dobutamine infusion as a function of duration of infusion. *Pharmacology*, 1983; 26:29.
23. *Martin C, Eon B., Saux. et al.* Renal effects of norpinephrine used to treat septic shock patients. *Crit. Care Med.*, 1990; 18:282—285.
24. *Meyer S L, Curry G C , Donsky M S., et al.* Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1976; 38:103—108.
25. *Mikulis E., Cohn J.N , Franciosa J.A.* Comparative hemodynamic effects of inotropic and vasodilator drugs in severe heart failure. *Circulation*, 1977; 56(4):528.
26. *Mohsamar Z., Goldbach P., Tashkin D.P., et al.* Relationship between oxygen delivery and oxygen consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest.*, 1983; 84:267.
27. *Moore F.A., Haemel J.B., Moore E.E., et al.* Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts postinjury organ failure. *J. Trauma*. 1992; 33:58—67.
28. *Nicolayenco E.M.* The oxygen budget in septic patients with preexisting heart failure. *Intensive Care Med.*, 1994; 20: (suppl. 2):20.
29. *Parrillo J.E.* Septic shock: Clinical manifestations, pathogenesis, hemodynamics, and management in a critical care unit. In: Parillo JE and Ayres SM (eds): *Major Issues in critical Care Medicine*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984; 122.
30. *Rashkin M.S., Bosken C., Buagham R.P.* Oxygen delivery in critically ill patients relationship to blood lactate and survival. *Chest.*, 1985; 87:580.
31. *Schneider A.J., Groenveld ABJ, Teule G.J., et al.* Volume expansion, dobutamine and noradrenaline for treatment of right ventricular dysfunction in porcine septic shock: a combined invasive and radionucleid study. *Circ Shock*, 1987; 23:93—106. (Повышение ДАД необходимо для улучш. перфузии миокарда ПЖ).
32. *Shoemaker W.C., Apell P.L., Kram H.B., et al.* Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit. Care Med.*, 1993; 21:977—990.
33. *Tuchschmidt J., Oblitos D., Fried J. C.* Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 1991, 19:664—671.
34. *Unverferth D V., Blanford M., Kates R.E., et al.* Tolerance to dobutamine after 72-hour conti infusion. *Am. J. Med.*, 1980, 6-9:262.
35. *Wenger N K, Greenbaum L.M.* From adrenoreceptor mechanism to clinical therapeutics: Raimond Ahlquist, PhD, 1914—1983. *J. Am. Coil. CardioL*, 1984; 3:419—421.
36. *Zeppellini et al.* Effect of dobutamine on left ventricular relaxation and filling phase in patients with ischemic heart failure disease and preserved systolic function. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1993; 7.

