

УДК:616.12–008:615.22:616–001.36–02:616–089



В.Г. Байда, М.Ю. Свінтуковський

## Оптимізація гемодинаміки неглікозидними інотропними препаратами в критичних ситуаціях раннього післяопераційного періоду

Київська міська клінічна лікарня № 6

**Ключові слова:** септичний шок, гемодинамічний профіль, інотропна терапія, добутамін, допамін.

Гострі хірургічні захворювання в більшості випадків супроводжуються ендотоксикозом. Невідкладна операція на час її проведення тільки погіршує ситуацію. Поєднання цих чинників призводить до погіршення функціонування всіх систем організму, особливо інтегруючої серцево-судинної системи. Для виходу з цього стану пацієнту спочатку необхідно пережити критичний момент. Для цього організму, крім його власних резервів, потрібно штучно (інфузійна, антибактеріальна терапія, респіраторна підтримка) створити певні умови. Це, насамперед, актуально для захворювань, які порушують стерильність черевної порожнини, спричиняють перитонеальний септичний процес (гостра кишкова непрохідність, перфорації порожнинних органів, деструктивні форми панкреатиту, апендициту).

Імунна система, що відповідає за розпізнавання чужорідних чи змінених власних субстанцій за принципом «свій-чужий», реалізує свою функцію через структурні елементи клітинного та гуморального імунітету. Розпізнавання не властивого організму антигену призводить до запуску реакції запалення [21]. Тяжку реакцію організму на запалення, спричинену інфекцією, травмою, опіками, деструктивним панкреатитом та іншими пошкодженнями тканин, з 1991 р. рекомендовано називати «синдром системної запальної відповіді» (Systemic Inflammatorі Response Syndrome – SIRS) [23]. Тяжкість SIRS визначають за кількістю клінічних ознак порушення функцій у конкретного пацієнта (2 ознаки – помірний ступінь тяжкості, 3 – середній, 4 – тяжка форма). Клінічними ознаками SIRS вважають: температуру тіла > 38 °С чи < 36 °С, частоту серцевих скорочень (ЧСС) > 90 за 1 хв, частоту дихання (ЧД) > 20 за 1 хв, PaCO<sub>2</sub> < 32 мм рт. ст., кількість лейкоцитів > 12·10<sup>9</sup>/мл чи < 4·10<sup>9</sup>/мл, кількість незрілих форм нейтрофілів > 10%.

Сепсисом вважають стан організму, який характеризується наявністю двох або більше ознак SIRS. У разі тяжкого сепсису виникають порушення функції внутрішніх органів, гіперперфузія

органів та артеріальна гіпотензія. Подальший розвиток септичного процесу призводить до септичного шоку, для якого характерним є лактоацидоз, олігурія, порушення свідомості. Складно диференціювати сепсис від септичного шоку, оскільки це стадії одного процесу [13].

Перфузійний тиск в органах та органний кровообіг регулюються двома механізмами. Перший, зовнішній, перебуває під складним вазомоторним впливом протилежних за дією нейрогуморальних систем. Другий, внутрішній, – це органна саморегуляція, яка залежить від зміни тону артерій у відповідь на зміну перфузійного тиску в самому органі. При порушенні органної саморегуляції, що має місце при септичному шоці, органний кровообіг перебуває в прямій залежності від перфузійного тиску [28]. Отже метою терапії пацієнтів, які перебувають у стані септичного шоку, є відновлення адекватного органного перфузійного тиску. Проте навіть у разі адекватної інфузійної терапії гіперперфузія тканин зберігається.

Характер патологічного стану тісно пов'язаний з адаптаційною реакцією організму. Надмірна стрес-відповідь спричиняє дисфункцію майже всіх систем організму, а фактор, що запустив патологічний механізм (захворювання, травма, інтоксикація, операція, крововтрата), немовби відступає на задній план.

Синдромом, який зумовлює численні функціонально-морфологічні зміни в організмі при різних патологічних станах, є порушення процесу тканинного дихання. З огляду на те, що шок є результатом неадекватної оксигенації тканин, стан організму пацієнта з порушенням процесу тканинного дихання слід оцінювати як шоковий.

На сьогодні шоком вважають стан, за якого тканинам не вистачає кисню для здійснення аеробного метаболізму. Ішемія розвивається у тих випадках, коли рівень метаболізму перевищує рівень використання кисню. Рівень метаболізму кисню є індикатором фізіологічних резервів організму, унітарним компонентом аналізу його

стану, прогнозу та ефективності інтенсивної терапії. Підтримка адекватного системного та регіонарного транспорту кисню при критичних ситуаціях є основним завданням сучасних діагностичних і терапевтичних заходів [7].

Основними чинниками порушення циркуляторного гомеостазу в разі критичного стану є гіпоксія, електролітний та кислотно-основний дисбаланс, порушення міжсекторального перерозподілу рідини, токсемія, порушення гемореології та метаболізму, симпатoadреналова активація на тлі ятрогенних пошкоджень унаслідок використання полівалентної інфузійно-трансфузійної терапії, фармакологічних препаратів та штучної вентиляції легень [18].

Шок будь-якого походження супроводжується стадійним порушенням мікроциркуляції. Якщо на ранніх стадіях шоку зберігається судинна саморегуляція, то кінцевою, незворотною фазою є тканинна гіпоксія – основа клініки шоку, коли судини та капіляри перестають реагувати на вазоактивні речовини. Сладж-синдром та ацидоз спричиняють патологічні зміни в самих судинах [19]. Порушення мікроциркуляції та гіпоксія тканин лежать в основі розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН), спричиняють активацію імункомпетентної системи, що зумовлює прогресування патологічного процесу. Тривала гіпоксія (від 3 до 24 год) провокує виникнення синдрому SIRS, який характеризується гіперпродукцією ендогенних вазоактивних медіаторів (гістамін, кініні, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкіни, продукти деградації арахідонової кислоти) та каскадними реакціями за їх участю, що спричиняє наростання гіпоксії, лактатацидозу, прогресування СПОН [7]. У більшості випадків двигуном СПОН є кишечник.

Патогенетичними складовими порушення гемодинаміки при критичних станах є гіповолемія, зниження механічної функції міокарда та порушення судинного тону. Основні види шоку (гіповолемічний, септичний, кардіогенний) і такі, що рідше спостерігають (нейрогенний, обструктивний), можна охарактеризувати комбінацією кількох показників кровообігу і тенденціями до їх зміни. Такими показниками вважають: серцевий викид (СВ), тиск заклинювання легневих капілярів (ТЗЛК), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО). Виходячи з концепції єдності серцево-судинної системи, з певними уточненнями, можна вважати, що величина ТЗЛК свідчить про стан переднавантаження, СВ – про роботу серця, а ЗПСО – про післянавантаження.

Гемодинамічний профіль шоків характеризують так [1, 3, 18]:

1. Гіповолемічний шок – низький ( $\downarrow$ ) ТЗЛК, низький ( $\downarrow$ ) СВ, високий ( $\uparrow$ ) ЗПСО.
2. Септичний шок –  $\downarrow$ ТЗЛК,  $\uparrow$ СВ,  $\downarrow$ ЗПСО.
3. Кардіогенний шок –  $\uparrow$ ТЗЛК,  $\downarrow$ СВ,  $\uparrow$ ЗПСО.
4. Нейрогенний шок –  $\downarrow$ ТЗЛК,  $\uparrow$ СВ,  $\downarrow$ ЗПСО.
5. Обструктивний шок –  $\uparrow$  $\downarrow$ ТЗЛК,  $\downarrow$ СВ,  $\uparrow$ ЗПСО.

При поєднанні різних видів шоку мають місце складніші гемодинамічні профілі.

Аналітичний підхід до діагностики та корекції системних гемодинамічних порушень у пацієнтів, що перебувають у критичному стані, дає змогу використовувати мінімальну кількість показників, за величиною яких можна оцінити стан гемодинаміки. Маркером переднавантаження є ТЗЛК, близький за величиною до центрального венозного тиску (ЦВТ), скорочувальну активність міокарду найкраще характеризує ударний індекс (УІ), головними критеріями післянавантаження на лівий та правий шлуночки серця є відповідно індекс ЗПСО (ІЗПСО) та індекс опору легневих судин (ІОЛС). Такий підхід дає змогу визначити індивідуальний гемодинамічний профіль пацієнта (ТЗЛК, УІ, ІЗПСО), а отже, і шляхи його корекції. Застосування аналітичного підходу залежить не тільки від клінічної ситуації, а й від матеріальних можливостей відділення.

Алгоритм лікування критичних станів з порушенням транспорту та утилізації кисню полягає в тому, щоб підвищити оксигенацію тканин, забезпечити необхідний рівень використання кисню, підтримувати адекватне співвідношення між постачанням кисню та потребою в ньому. Показники постачання кисню та його споживання розглядають як критерії тяжкості патологічного процесу та прогнозу виживання пацієнтів [1, 27]. Пріоритетним є завдання зменшити рівень лактатацидозу, пошкодження органів та систем, а не лише підтримання артеріального тиску (АТ) на нормальному рівні [1, 7].

До заходів, що забезпечують постачання кисню тканинам, належать: оптимізація перед- та післянавантаження, посилення систолічної функції серця, підвищення кисневої ємності ( $Ht$  – 30–33%,  $Hb$  – 100–110 г/л) та оксигенації крові.

З огляду на те, що основним показником гемодинаміки, який визначає рівень постачання та утилізації кисню, є СВ, головне завдання у критичній ситуації – його нормалізація. У разі гіповолемічного та нейрогенного шоку СВ збільшують за рахунок підвищення переднавантаження переливанням плазмозамінних розчинів, у разі кардіогенного – для зниження післянавантаження зменшенням інфузії та призначенням периферичних вазодилататорів.

Патогенез та перебіг септичного шоку мають

певні особливості. Для перитоніту — основної причини септичного шоку в хірургії — характерний ранній початок гемодинамічних порушень унаслідок різкої дегідратації, токсемії та значного порушення обміну речовин. Тому лікування від самого початку спрямовують не тільки на інфекційний компонент (антибіотики, ліквідація джерела перитоніту оперативним шляхом, імункорекція), а і на відновлення порушень гемодинаміки (підвищення СВ та судинного тону) [12]. Клінічна картина цього виду шоку складніша, ніж в інших, а гемодинамічні параметри змінюються залежно від стадії розвитку процесу, тому корекцію гемодинаміки необхідно проводити в умовах моніторингу. Перитонеальний сепсис гемодинамічно характеризується двома стадіями: гіпердинамічною (теплою) та гіподинамічною (холодною). Гіпердинамічна стадія найчастіше характерна для ранньої фази перитоніту, але може спостерігатися і в термінальній фазі. Ознаками цієї стадії є значне підвищення серцевого індексу (СІ) ( $>5 \text{ л}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-1}$ ), середнього артеріального тиску (АТсер) ( $>100 \text{ мм рт. ст.}$ ), ЧСС ( $>100/\text{хв}$ ), роботи лівого шлуночка (РЛШ) ( $>10 \text{ кгм/хв}$ ). ЗПСО на цій стадії залежно від варіанта гіперкінетичного кровообігу (спастичний чи атонічний) може бути як підвищеним, так і зменшеним. Гіподинамічна стадія перитоніту характеризується зниженням усіх показників насосної функції серця: СІ  $< 3 \text{ л}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-1}$ , систолічного та діастолічного тиску, АТсер  $< 85 \text{ мм рт. ст.}$ , РЛШ  $< 5,5 \text{ кгм/хв}$ , ЗПСО  $< 1000 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}\cdot\text{м}^{-1}$  [3].

Глибина гемодинамічних порушень залежить від походження і тяжкості інфекційного процесу, ступеня водно-електролітного дисбалансу та гіповолемії, швидкості наростання інтоксикації, віку та імунітету пацієнта. У разі перитонеального сепсису в плазмі крові пацієнта присутні речовини типу кардіодепресивного фактора з негативною інотропною дією. Клінічними ознаками септичного шоку, різкого порушення гемодинаміки та тканинної перфузії є прогресуюча артеріальна гіпотензія, зниження діурезу (до анурії), холодні кінцівки як результат редукції капіляротоку.

Для септичного стану характерне збільшення утилізації кисню, що зумовлено значним підвищенням рівня метаболізму порівняно з енерговитратами в звичайних умовах. Однак в умовах сепсису спричинені ним компенсаторні механізми постачання кисню через порушення (низький СВ, легенева гіпоксемія, артеріовенозні шунти, клітинна дисфункція різних органів) не працюють. Це є клінічною картиною СПОН та одного з його елементів — респіраторного дистрес-синдрому дорослих (РДСД), яка вимагає від кліні-

циста створення умов для транспорту  $O_2$ . Щоб уникнути анаеробного окиснення та зумовлених цим проблем, необхідно постачати хворому кисню в кількості, що вдвічі перевищує норму ( $15 \text{ проти } 6\text{--}10 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$ ) [15]. Для цього застосовують респіраторну терапію.

Основною загрозою для циркуляторного гомеостазу в умовах перитонеального сепсису є різке зниження судинного тону, зменшення перед- та післянавантаження, що призводить до дисфункції та недостатності спочатку правого, а потім лівого відділу серця, зниження його продуктивності [20]. У тих випадках, коли збільшення об'єму інфузій не підвищує СВ, а показники переднавантаження адекватні і навіть перевищують нормативні, необхідна інотропна підтримка.

Завданням інотропної терапії є забезпечення транспорту кисню, адекватного метаболічним потребам організму, підтримання рівня АТ, достатнього для перфузії життєво важливих органів, запобігання вторинним ішемічним та гіпоксичним ускладненням, що спричиняють до СПОН. Гемодинамічний ефект інотропних препаратів полягає у зміщенні вгору зниженої кривої шлуночкової функції (крива Франка—Старлінга), при цьому СВ має підвищуватися без збільшення тиску наповнення шлуночків. Ідеальний інотропний препарат повинен підвищувати скоротливість міокарда, збільшувати СВ та хвилинний об'єм кровообігу (ХОК), оптимізувати периферичний кровообіг, зменшувати застій у легенях, запобігати серцевій недостатності та зменшувати її, не провокувати тахікардію, аритмію і не збільшувати потребу в кисні. А головне — він має збільшувати тривалість життя та поліпшувати його якість [2, 4].

Інотропна функція міокарда — визначальний фактор адекватності гемоперфузії тканин — перебуває в прямій залежності від енергетичних ресурсів клітин, акумульованих в АТФ. За сучасними уявленнями, агоністи  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -АР) через G-білок діють на норадреночутливу аденілатциклазу клітинної мембрани, яка каталізує синтез внутрішньоклітинного 3'-5'-циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), який своєю чергою активує протеїнкінази та біосинтез макроергічних сполук для здійснення адренергічних фізіологічних ефектів, зокрема фосфорилування повільних кальцієвих каналів [16, 17]. У результаті цього збільшується надходження іонів  $Ca^{2+}$  всередину клітини. Механізм дії  $\alpha$ -адреноміметиків полягає в гіперполяризації клітинної мембрани, що сприяє збільшенню її проникності і, як наслідок, — підвищенню концентрації  $Ca^{2+}$  з внутрішнього боку мембрани. Всі  $\beta_1$ -адреноміметики тією чи іншою мірою стимулюють  $\alpha$ - та  $\beta_2$ -

адренорецептори, розташовані в судинах, що призводить до звуження останніх, підвищення АТ та ЗПСО. Як енергетичний субстрат серцеві мускули та гладеньком'язові мускули стінок кровоносних судин використовують більше жири та продукти їхнього перетворення, ніж глюкозу, навіть у періоди максимального функціонування [11]. Це породжує сумніви в раціональності використання розчину глюкози при гострій серцевій недостатності (СН), і питання про планове призначення цього розчину залишається відкритим до завершення великого проспективного дослідження [10].

Енергопродукція залежить від взаємодії іонів кальцію цитозолу та скорочувальних білків. Посилення цієї взаємодії може відбуватися як за рахунок підвищення рівня кальцію в кардіоміоцитах у систолу, так і за рахунок підвищення чутливості білкових структур (міофіламентів) до кальцію. Є кілька способів підвищення вмісту кальцію в кардіоміоциті: збільшивши концентрацію цАМФ стимулюванням її синтезу (I механізм); зменшивши деградацію цАМФ інгібуванням фосфодіестерази (II механізм); регулюючи роботу іонних насосів у сарколемних каналах (III механізм). Залежно від механізму впливу на інотропний процес препарати поділяють на групи за електрофізіологічною дією [2].

До першої групи належать препарати, які посилюють трансмембранний транспорт кальцію всередину кардіоміоцитів, збільшуючи рівень у них цАМФ. Це стимулятори  $\beta_1$ -АР, які активують G-протеїн аденілатциклази (добутамін, ібопамін, ксамотерол), інгібітори фосфодіестерази III (ФДЕ III), які знижують швидкість катаболізму цАМФ (амринон, мілринон, еноксимон), прямі активатори аденілатциклази, які подовжують потенціал дії, підвищуючи частоту ритму (форсколін), та модулятори кальцієвих каналів L-типу.

Другу групу становлять препарати, що посилюють внутрішньоклітинну активність натрію. Це серцеві глікозиди, які пригнічують  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу (іонообмінний насос), підвищують рівні внутрішньоклітинних натрію та кальцію при зменшенні рівня калію в клітині. До цієї групи належать також нові препарати, які посилюють трансмембранне надходження натрію крізь специфічні канали. Ці препарати майже не використовують у клініці через їхню високу загальну токсичність.

До третьої групи ввійшли кофеїн, теофілін та нові препарати, які підвищують чутливість міофіламентів до кальцію (левосимендан, пімобендан, сульфамазол, адібендан).

Четверту групу інотропів становлять препарати, які посилюють скоротливість міокарда за

рахунок подовження реполяризації та накопичення в міокарді кальцію (альмокалант, веснаринон, дофетилід). Ці препарати часто мають комбіновану дію (інгібують ФДЕ III).

Наявність великої кількості інотропних препаратів не гарантує широкий вибір цих засобів. Найчастіше в клінічній практиці використовують симпатоміметичні аміни, стимулятори  $\beta_1$ -АР (адреналін (АД), норадреналін (НА), ізопротеренол («Ізадрин»), допамін (ДП), добутамін (ДБ)), допексамін, інгібітори ФДЕ III з кардіотонічною дією (амринон, мілринон), мезатон, кальцій хлорид, глюкагон, кортикостероїди [4, 16, 17].

Першими препаратами, які цілеспрямовано стали використовувати у разі гострої серцевої слабкості, були АД та НА. Проте вони мають серйозні недоліки (переважаючий  $\alpha$ -адреноефект, підвищують метаболізм, збільшують потребу в кисні міокарда та інших тканин, спричиняють тахікардію, аритмію). Це був період інтуїтивного, а не патогенетично обґрунтованого підходу, коли основною метою інтенсивної терапії вважали утримання АТ на прийнятному рівні.

У середині 80-х років минулого століття в арсеналі анестезіологів з'явився ДП. Цей препарат, попередник НА, опосередковано стимулює  $\alpha$ - та  $\beta$ -АР, сприяючи вивільненню НА із синаптичних міхурців. Близько 25% введеного допаміну захоплюється нейросекреторними везикулами, де він зазнає гідроксилювання та перетворюється на НА. ДП діє на постсинаптичні допамінергічні рецептори ( $\text{DA}_1$ ), розташовані в гладеньком'язовій мускулатурі судин нирок, кишечнику, коронарних та церебральних артерій, що зумовлює розширення цих судин та поліпшення функції органів (збільшується коронарний та мезентеріальний кровообіг, клубочкова фільтрація). Дія цього препарату залежить від дози. В мінімальних дозах ( $\leq 1$  мкг·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup>) він виявляє допамінстимулюючий ефект, у дозах 2–6 мкг·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup> – кардіотонічний, діючи переважно на  $\beta_1$ -АР, у дозах від 5 до 10 мкг·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup> спричиняє  $\alpha$ - ,  $\beta$ -стимуляцію, а в дозах  $\geq 10$  мкг·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup> – здебільшого  $\alpha$ -стимуляцію. У високих дозах цей препарат призводить до вазоконстрикції, зокрема легневих вен, збільшує потребу міокарда в кисні. Період напіввиведення цього препарату з плазми становить близько 2 хв, з організму – 9 хв. Унікальність ДП полягає в тому, що в організмі існують допамінергічні рецептори, слабким агоністом яких є також допексамін. Кілька років тому з'явився фенолдопам – селективний допаміноміметик, що має властивості периферичного вазодилатора короткої дії [2].

У 2001 р. в Україні зареєстровано препарат

«Добутамін Солвей», а у 2007 р. — «Добутамін Адмеда» [5], що вигідно відрізняється від попередників і який на сьогодні можна вважати найперспективнішим інотропним препаратом. Добутамін — це синтетичний катехоламін, за своєю дією переважно прямий агоніст  $\beta_1$ -АР, меншою мірою — агоніст  $\beta_2$ - та  $\alpha_1$ -рецепторів. Його вазоконстрикторна дія, зумовлена  $\alpha$ -адреностимуляцією, нейтралізується вазодилатаційною  $\beta_2$ -адреностимуляцією. Препарат впливає переважно на ліві відділи серця, поліпшує показники легеневої мікроциркуляції та механіки дихання, збільшує насичення венозної крові і транспорт кисню. Основний ефект — дозозалежне збільшення СВ на 35 — 65% від початкового, зниження ЗПСО та помірне зниження ТЗЛК. При дозозалежному збільшенні роботи серця коронарний кровообіг також збільшується на 37 — 51%, тоді як потреба міокарда в кисні — відповідно на 20–40%. Позитивний інотропний ефект при використанні ДБ виявляється, з одного боку, підвищенням функції шлуночків серця, що збільшує його продуктивність, зниженням тиску в малому крузі кровообігу, зменшенням тиску в правому та лівому передсерді, що зменшує переднавантаження, з другого — рефлекторним зменшенням симпатоміметичної дії та прямого вазодилатаційного ефекту — зменшення післянавантаження. Таким чином, зменшення перед- та післянавантаження разом з позитивним інотропним ефектом полегшує вигнання крові із серця та сприяє збільшенню СВ за відносно незначного підвищення АТ та ЧСС.

У разі інфузії ДБ поліпшується робота нирок: збільшується діурез, кліренс креатиніну, екскреція натрію. Вважають, що підвищення функції нирок є результатом збільшення СВ та вторинного посилення їх перфузії, а не прямої дилатаційної дії на судини нирок, як це відбувається у разі використання ДП. Доведено, що інфузія ДБ збільшує перфузію органів черевної порожнини. Ці властивості ДБ дають змогу використовувати його для монотерапії у пацієнтів з лівошлуночковою СН з високим переднавантаженням, коли ТЗЛК перевищує 18 мм рт. ст. Період напіввиведення препарату становить близько 2,5 хв, елімінація нирками — 10 хв. У дозах, що призводять до однакового з АД, НА та ДП інотропного ефекту та одного рівня СВ, ДБ не збільшує ЧСС та ЗПСО такою мірою, як ці препарати. Це дає йому певні клінічні переваги перед іншими катехоламінами [2].

Результат інотропної терапії бажано отримати протягом найближчого часу, за необхідності, збільшуючи дози препарату. Зазвичай після 72 год безперервної дії агоніста на  $\beta$ -рецептор спостерігається ослаблення реакції, розвивається та-

хіфілаксія. В основі феномену тахіфілаксії лежить властивість рецепторів змінювати свою конфігурацію та чисельність на поверхні клітинної мембрани. Така невідповідність між рецептором та препаратом і в структурному, і в кількісному відношенні ослаблює їхню взаємодію. Зменшення кількості діючих рецепторів та їхньої чутливості до адреноміметиків називається десенситизацією. Цей процес регулюється механізмами зворотного зв'язку. Десенситизація захищає тканини-мішені від тривалої гіперкатехоламінемії [8, 9]. При десенситизації рецептори не зникають і не інактивуються, вони ніби маскуються. Припинення дії  $\beta$ -агоніста (гомологічна регуляція) або використання його антагоніста (гетерологічна регуляція) спричиняє демаскування відповідного рецептора. Кількість адренергічних рецепторів на мембрані клітини може змінюватися залежно від характеру захворювання та тяжкості стану пацієнта. Наприклад, при хронічній серцевій недостатності кількість  $\beta$ -АР серця збільшується, а при ішемії міокарда — зменшується, а кількість  $\alpha$ -рецепторів збільшується. Доведено, що кількість  $\beta$ -АР серця збільшується під дією глюкокортикоїдів. Це слід урахувати, призначаючи терапію пацієнтам, які перебувають у критичному стані.

Толерантність до ДБ розвивається через 48–72 год, але за рівних умов ДБ зберігає свою гемодинамічну активність довше, ніж ДП, оскільки останній свою дію на міокард виявляє опосередковано через звільнення НА з нервових закінчень, у процесі лікування запаси НА зменшуються. ДБ діє на  $\beta$ -АР безпосередньо.

Ще однією причиною відмовитися від тривалого використання неглікозидних інотропних препаратів, особливо інгібіторів ФДЕ III, у пацієнтів із застійною СН, є та, що незважаючи на значний інотропний ефект, летальність пацієнтів у разі тривалого лікування цими препаратами достовірно збільшується в 1,58 разу. Тривале лікування найпотужнішим на сьогодні інотропом — міліриноном підвищує рівень загальної летальності на 28%, а серцево-судинної — на 34% [24, 29].

Одночасне використання  $\beta_1$ -агоністів та інгібіторів ФДЕ III короткими курсами є успішним у разі рефрактерної СН у пацієнтів з брадикардією [6, 14]. Ці препарати належать до різних груп, мають свої мішені, тому при одночасному вживанні діють як синергісти [4].

Відкритим залишається питання про одночасне використання ДБ з глікозидами, які за механізмом дії могли б урівноважити дію  $\beta$ -агоністів.

При лікуванні септичного шоку з перших годин його виникнення бажано досягти таких по-

Таблиця

## Частота використання препаратів для інотропної терапії та результати лікування

Препарат	ДП	ДП+АД	ДП→ДБ	НА	ДБ	ДБ+АД	ДБ+ДП	Усього
Кількість пацієнтів	152	11	38	3	14	5	41	264
Летальність	18 (11,8%)	7 (63,6%)	2 (5,3%)	1 (33%)	0	3 (60%)	9 (21,9%)	40 (15,2%)

казників гомеостазу, які унеможливають подальший розвиток СПОН: ЦВТ–8 – 12 мм рт. ст., коли тест динамічного переднавантаження змінює пульсовий тиск; ударний об'єм < 10–15%; АТсер 65–70 мм рт. ст.; сечовиділення > 0,5 мл·кг<sup>-1</sup>·год<sup>-1</sup>; насичення крові в центральній вені киснем > 70% (Hb ≥ 80 г/л, SpO<sub>2</sub> > 92%); концентрація лактату в крові < 2,0 ммоль/л [25]. Незважаючи на те, що наявність лактату в тканинах може бути зумовлена різними причинами, концентрацію лактату в крові досі використовують як непрямий показник функції мікроциркуляції [22]. На думку деяких авторів, згаданих вище показників можна досягти, використовуючи лише інфузійну терапію, і тільки 15% пацієнтів потребують повноцінної інотропної підтримки [26].

Ретроспективний аналіз трирічного використання інотропних препаратів у 264 пацієнтів (118 жінок та 146 чоловіків) віком від 43 до 87 років (середній вік – 67 років), проведений за історіями хвороби та картами спостережень відділення анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської ради № 6, виявив певні закономірності. З'ясувалося, що інотропну терапію при синдромі серцевої слабкості ще до визначення та аналізу профілю гемодинамічних порушень майже завжди розпочинали з ДП. Цей факт, по-перше, свідчить про те, що анестезіолог, не витрачаючи часу на пошуки специфічного, а отже, дефіцитного та коштовного інотропного препарату, використовує доступний засіб. З точки зору виграшу часу, такі дії можна вважати логічними. Але, на нашу думку, в більшості випадків цей час використовують неефективно, оскільки йдеться про вітчизняний препарат, який має підвищений ступінь  $\alpha$ -адреноміметичної дії, викликаючи тахікардію та аритмію. Ним складно керувати. Підбір дози навіть через інфузомат забирає багато часу (в умовах його дефіциту!). За нашими спостереженнями, інфузії ДП у дозах, які перевищують «ниркову», через 12–18 год призводять до централізації кровообігу, порушення мікроциркуляції та перфузії тканин, про що свідчить мармуровість шкіри та акроціаноз. Це явище вже саме собою потребує медикаментозної корекції. З

іншого боку, такі дії лікаря свідчать про наявність стереотипу, який сформувався протягом останніх 20 років, коли про широкий вибір інотропних препаратів навіть не мріяли, а визначальним фактором стану організму вважали АТ. Подібна ситуація, як нам відомо, має місце і в інших відділеннях інтенсивної терапії.

Практично ми працювали лише з трьома препаратами: ДП, ДБ та НА в обмеженій кількості і тільки в окремих, клінічно безнадійних випадках лікування доповнювали інфузією АД. Ми виходили з того, що ці препарати, хоч і є близькими за своєю дією, однак мають певні особливості щодо впливу на гемодинаміку. Тому для оптимізації ефекту бажано їх комбінувати. У нас склалося позитивне враження від використання НА, але ситуація ускладнюється його дефіцитом.

Тривалість інотропної терапії становила від 1 до 7 діб, залежно від тяжкості стану хворого. Що раніше вдавалося відновити адекватність гемодинаміки у пацієнта, то більше було у нього шансів вижити. Після стабілізації АТ, ЧСС, SpO<sub>2</sub>, неврологічного статусу, діурезу інфузію ДБ у мінімальних дозах продовжували ще кілька годин.

Ми не погоджуємося з твердженням, що інотропної підтримки потребують лише 15% пацієнтів, які перебувають у стані септичного шоку. За нашими даними, кількість таких хворих майже втричі більша – близько 43%.

У таблиці наведено результати використання інотропних препаратів. Інотропну терапію розпочинали з ДП і лише в 14 випадках – з ДБ, якщо він був у наявності. У найкоротший час ДП замінювали на ДБ у дозах, індивідуально підібраних для пацієнтів з основною хірургічною патологією. При септичних станах введення ДБ супроводжувалося мінімальними дозами ДП. При термінальних станах, коли показники гемодинаміки, незважаючи на максимальні, на нашу думку, дози ДБ та ДП, інфузії високоосмолярних плазмозамінників, катастрофічно знижувалися, ми посилювали інотропну терапію АД. Показаннями для цього були: АТ < 80 мм рт. ст., ЧСС > 100 за 1 хв, погіршення периферичної мікроциркуляції, SpO<sub>2</sub> < 85%.

Високий рівень летальності (>63%) зафіксовано у групі пацієнтів, у яких використовували комбінацію ДП і АД. Це були переважно пацієнти похилого віку після ургентних операцій з приводу гострої та кишкової непрохідності та перфоративної товстої кишки онкологічного походження, у яких перитонеальний септичний процес супроводжувався важкою інтоксикацією.

Пацієнти, яким лікування проводили комбінацією ДБ і АД (n=5), були переведені в критичному стані з відділень терапевтичного профілю у відділення інтенсивної терапії. Летальність у цій групі становила 60%.

За нашими спостереженнями, інотропна терапія ефективніша в комбінації з респіраторною підтримкою. За однакових умов у пацієнтів, яким проводили штучну чи допоміжну апаратну вентиляцію легень, відновлення та стабілізація показників гемодинаміки відбувалися майже вдвічі швидше порівняно з хворими, яким з різних причин респіраторну підтримку не здійснювали.

Моніторинг стану пацієнта (АТ, ЧСС, ЕКГ, SpO<sub>2</sub>) проводили апаратом «ВРМ-700» (Корея), щоденний ЕКГ-контроль – апаратом «Юкард-200» (виробництва фірми «UTAS») з комп'ютерною обробкою ЕКГ.

#### Висновки

1. У хворих із серцевою недостатністю в ранній післяопераційний період, ускладнений сепсисом та септичним шоком лікування інотропними препаратами доцільно розпочинати з визначення гемодинамічного профілю пацієнта.

2. Препаратом вибору для терапії серцевої недостатності в ранній післяопераційний період слід вважати добутамін.

3. Для інотропної підтримки серцевої діяльності під час сепсису та септичного шоку необхідна комбінація кардіотонічного та вазопресорного препаратів: добутаміну та допаміну.

4. Респіраторна підтримка поліпшує результати інотропної терапії.

### Література

1. Альес В.Ф., Степанова Н.А., Гольдина О.А., Горбачевский Ю.В. Патологические механизмы нарушения доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии // Вестн. интенс. тер. – 1998. – № 2. – С. 8–12.
2. Бунятян А.А., Мизиков В.М., Бабалян Г.В. и др. Рациональная фармакоанестезиология: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. – М.: Литтерра, 2006. – 800.
3. Вейль М.Г., Шубин Г. Диагностика и лечение шока / Пер. с англ. – М: Медицина, 1971. – 328 с.
4. Дюк Дж. Секреты анестезии / Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 552 с.
5. Інструкція для медичного застосування препарату «Добутамін Адмеда». Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 22.01.07 р. № 17. Реєстраційне посвідчення № UA/5714/01/01.
6. Кипшидзе Н.Н. Влияние допамина на коронарное кровообращение // Кардиология. – 1982. – Т. 22. № 10. – С. 35–38.
7. Кирячков Ю.Ю., Хмелевский Я.М. Системный и регионарный транспорт кислорода: значение, возможности диагностики и интенсивной терапии // Вестн. интенс. тер. – 1999. – № 3. – С. 24–28.
8. Козлов А.Г. Десенситизация как механизм саморегуляции адренореактивности клетки // Фармацевт. журн. – 1995. – № 3. – С. 23–26.
9. Лебедева Р.Н., Русина О.В. Катехоламины и адренергические рецепторы // Анестезиол. и реаниматол. – 1990. – № 3. – С. 17–21.
10. Лікування гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з елевацією сегмента ST у дебюті захворювання. Головні положення Рекомендацій робочої групи Європейського кардіологічного товариства. 2003 р. // Серце і судини. – 2003. – С.16–27.
11. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека / Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – С. 368.
12. Малышев В.Д., Андрюхин И.М., Бакушин В.С. и др. Гемодинамический мониторинг при интенсивном лечении больных с тяжелым течением перитонита // Анестезиол. и реаниматол. – 1997. – № 3. – С. 68–72.
13. Мамчич В.И., Бойко В.В., Криворучко И.А. и др. Профилактика и основные принципы лечения абдоминальной хирургической инфекции.: Методические рекомендации. – К., 2003. – 32 с.
14. Манк К.Р. Новые инотропные препараты, применяемые в интенсивной терапии // Вестн. интенс. тер. – 1992. – № 4. – С. 15–18.
15. Марино П.Л. Интенсивная терапия / Пер. с англ. – М.: Гэотар-Медицина, 1999. – 639 с.
16. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. – Х.: Торсинг, 1997. – 560 с.
17. Патологическая физиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лилли; Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 598 с.
18. Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трещинского, Ф.С. Глумчера. – К.: Вища шк., 2004. – 582 с.

19. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // Анестезиол. и реаниматол. — 1998. — № 3. — С. 13–17.
20. Усенко Л.В. Спланхнический постишемический феномен, его роль в генезе СПОН и возможные пути его коррекции у больных с сепсисом // Укр. мед. часопис. — 1999. — №11–12.— С. 24–32.
21. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. — СПб.: Спец. литература, 1998. — 569 с.
22. Bateman R.M., Sharpe M.D., Ellis C.G. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide // Crit. Care. — 2003. — Vol. 7. — P. 359–373.
23. Bone R.C., Balk R.A. American College of Chest Physicians/ Societi of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. —1992. — Vol. 20 (6). — P. 864–874.
24. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams Jr. K.F. et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial // JAMA. — 2002. — Vol. 287(12).— P. 1541–1547.
25. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sersis Campaign guidelines for manegement of severe sepsis and septic shock // Crit Care Med. — 2004. — Vol. 32. — P. 858–873.
26. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1368–1377.
27. Shoemaker W. C. at eal. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery // Crit Care Med. — Vol. 21(7). — P. 977–990.
28. Sladen R.N., Landry D. Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasorum nephropathy // Anesthesiol. Clin. North America. — 2000. — Vol. 18. — P. 791–807.
29. Thackray S., Easthaugh J., Freemantle N. et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure — a meta-regression analysis // Eur. Heart Fail. — 2002. — 4(9100). — P. 515–529.

*В.Г. Байда, М.Ю. Свинтуковский*

### **Оптимизация гемодинамики негликозидными инотропными препаратами в критических ситуациях раннего послеоперационного периода**

Работа посвящена актуальной теме — лечению сердечной недостаточности у больных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу перитонита различного происхождения. Ретроспективный анализ 264 историй болезни пациентов, перенесших в течение последних трех лет операции по поводу воспалительных и деструктивных заболеваний органов брюшной полости, у которых в ранний послеоперационный период развилась недостаточность кровообращения, показал преимущества дифференцированного подхода к лечению этого состояния. Сделан вывод о значении гемодинамического профиля пациента при выборе инотропного препарата и тактики лечения сердечной недостаточности у этих больных.

*V.G. Bajda, M.Yu. Svintukovsky*

### **The optimization of hemodynamics with the use of non-glycosidic inotropic preparations in the critical care during early postoperative period**

The article presents data on the topical issue of the treatment of heart insufficiency in patients after surgical interventions concerning peritonitis of various etiology. The retrospective analysis of 264 case records of the patients who have undergone surgery for abdominal inflammatory and destructive diseases for over the last three years and who developed circulatory insufficiency in the early post-operative period, showed the advantages of the differentiated approach to the treatment of this condition. It has been concluded that haemodynamic profile of a patient has a great significance in the choice of inotropic agents and tactics of treatment of the heart insufficiency of these patients.