

УДК 616-035.1

Ипполитова Людмила Ивановна,
кафедра неонатологии и педиатрии,
ФГБУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
L. I. Ippolitova

Коротаева Наталья Владимировна,
кафедра неонатологии и педиатрии,
ФГБУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
БУЗ ВО ВОКБ №1 Перинатальный центр, г. Воронеж
N. V. Korotaeva

Першина Елена Сергеевна,
кафедра неонатологии и педиатрии,
ФГБУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
E. S. Pershina

Паничев Константин Владимирович,
кафедра неонатологии и педиатрии,
ФГБУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
K. V. Panichev

Захаров Дмитрий Владимирович,
кафедра неонатологии и педиатрии
ФГБУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
D. V. Zakharov

Научный руководитель: **Першина Елена Сергеевна,**
ассистент кафедры неонатологии и педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. г. Воронеж

**СОВРЕМЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В НЕОНАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
MODERN USE OF INOTROPIC DRUGS IN NEONATOLOGICAL PRACTICE**

Аннотация. В последние годы наблюдается стремительное развитие технологий реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей, что привело к снижению перинатальной смертности. Тем не менее, данная проблема является одной из ведущих в современной медицине, в связи с чем особое значение приобретает мониторинг и терапия неотложных состояний у новорождённых. Инотропные средства, которые являются одной из ведущих групп препаратов в терапии критических состояний, требуют особого внимания в связи с различными подходами к их назначению и дозировке. Целью данной статьи является обзор литературы, иллюстрирующей современные подходы к использованию инотропных препаратов у новорожденных в различных клинических ситуациях.

Abstract. In recent years, there has been a rapid development of resuscitation and intensive care technologies for newborns, which has led to a decrease in perinatal mortality. Nevertheless, this problem is one of the leading ones in modern medicine, in connection with which the monitoring and treatment of emergency conditions in newborns is of particular importance. Inotropic agents, which are one of the leading groups of drugs in the treatment of critical conditions, require special attention



due to different approaches to their administration and dosage. The purpose of this article is to review the literature illustrating current approaches to the use of inotropic drugs in newborns in various clinical situations.

Ключевые слова: инотропная терапия, артериальная гипотония, новорождённые, недоношенные новорожденные, дофамин, добутамин, адреналин.

Keywords: inotropic therapy, arterial hypotension, newborns, premature newborns, dopamine, dobutamine, adrenaline.

При подборе инотропной терапии врач должен учитывать ряд таких гемодинамических показателей, как частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), фракцию выброса (ФВ), объемы камер сердца при проведении эхокардиографии (ЭХО-КГ), а также диурез, перфузия кожи, лактат крови и рН. Не стоит забывать, что выбор препарата должен основываться на понимании патологического процесса, физиологических эффектов и побочных действий лекарства, доказательств эффективности и желаемых терапевтических эффектов [1]. В неонатальной практике наиболее используемыми инотропными препаратами являются:

- дофамин – агонист допаминовых рецепторов, β 1-адреномиметик – считается наиболее часто используемым препаратом, клинические проявления которого заключаются в вазодилатации почечных, коронарных и брызжеечных сосудов, повышении диуреза и АД, тахикардии.

- добутамин – синтетический катехоламин – препарат, клинические проявления которого заключаются в увеличении сократительной способности сердца, увеличении ЧСС и умеренной вазодилатации;

- адреналин – эндогенный катехоламин – инотропный препарат, который приводит к увеличению сократительной способности сердца и ЧСС, умеренной вазодилатации, повышению АД, уровней глюкозы и лактата;

- норадреналин – эндогенный катехоламин – препарат, вызывающий периферическую вазоконстрикцию в сочетании с умеренным положительным инотропным эффектом и тахикардию;

- милринон – ингибитор фосфодиэстеразы III типа – препарат, клинические проявления которого заключаются в вазодилатации, улучшении коронарного кровообращения и увеличении ФВ (данный препарат не зарегистрирован в РФ и не имеет широкого применения в неонатологической практике);

- вазопрессин – аналог природного антидиуретического гормона аргинин-вазопрессина – препарат, приводящий к вазодилатации в легочных, коронарных и церебральных сосудах, гипонатриемии, тромбоцитопении (препарат не имеет широкого применения в неонатологической практике в связи с большим количеством опасных побочных эффектов, таких как ишемия печени и кишечника, приводящая к повышенному риску развития некротического энтероколита (НЭК) и других желудочно-кишечных патологий);

- терлипрессин – синтетический аналог вазопрессина – препарат, который приводит к повышению артериального давления при гипотонии, но, в отличие от вазопрессина, не повышает диурез и не снижает уровень лактата в сыворотке, что вызывает опасения по поводу его использования у недоношенных новорожденных.

- левосимендан – кальциевый сенсibiliзатор – препарат, клинические проявления которого заключаются в увеличении сердечного выброса и снижении ЧСС. У новорожденных этот препарат чаще применяется в кардиохирургической практике. Побочными эффектами является снижение АД, тахикардия, гипокалиемия.



В 2014 году в США было проведено статистическое исследование, показывающее частоту применения каждого из вышеперечисленных препаратов у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), где авторы отметили, что частота встречаемости артериальной гипотонии в течение первых 72 часов жизни составляла более 96%. Согласно результатам данной работы, наиболее часто применяемым инотропным средством являлся допамин, назначение которого было зафиксировано в 83,4% случаев, в то время как на долю вазопрессина и фенилэфрина приходилось менее 1% назначений. Но в связи с тем, что данное исследование было проведено почти 10 лет назад, для объективной оценки частоты применения инотропных средств у новорожденных необходимо было провести более свежий и актуальный анализ.

В протоколе артериальной гипотонии от 2016 года Крючко Д. С. и коллеги затрагивают важную тему применения инотропных препаратов в терапии артериальной гипотонии и шока. Измерение АД производится, как правило, неинвазивным осциллометрическим способом, хотя в обсервационном проспективном исследовании указываются преимущества использования артериального катетера для измерения АД над осциллометрическим методом. Итак, по мнению авторов [10], допамин необходимо применять при шоках различного генеза, острой сердечно-сосудистой недостаточности и артериальной гипотонии (на I и II этапе терапии). Применение адреналина обусловлено при асистолии, критической брадикардии, артериальной гипотонии (на IV этапе терапии) и шоке. Показаниями к применению норадреналина являются острая артериальная гипотензия, а добутамин необходимо применять при неэффективности допамина при лечении артериальной гипотонии или при развитии на его фоне тахикардии.

Существующие исследования о распознавании и лечении нарушений гемодинамики у новорожденных [13] пришли к выводу, что при условии систолической дисфункции миокарда без вазодилатации назначение добутамина более обосновано, чем назначение допамина, так как у первого препарата более выражен сосудорасширяющий эффект. Однако при наличии периферической вазодилатации более предпочтительны препараты с вазопрессорным действием, например, адреналин или допамин. Также авторы данной работы говорят о важности применения норадреналина в неонатологической практике. Так, в группе недоношенных детей с септическим шоком и гипотензией, не отвечающих на терапию допамином и адреналином, введение норадреналина привело к улучшению артериального давления, снижению АД и диуреза. Но в то же время подчеркивается, что применение норадреналина у новорожденных недостаточно изучено и имеются исследования, в которых данная терапия не влечет за собой положительной динамики.

В другой статье говорится о тактике инотропной терапии при артериальной гипотензии у новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель, где авторы пришли к выводу, что добутамин предпочтительнее назначать для повышения системного кровотока, а допамин для повышения АД [14]. Сравнение же адреналина и допамина говорит о том, что они имеют сходные гемодинамические эффекты, но при применении последнего не наблюдаются гипергликемия и гиперлактатемия. Также исследователи отводят очень важную роль предварительному проведению ЭХОКГ перед назначением терапии артериальной гипотензии для оценки системного кровотока и сократимости миокарда.

Применение адреналина в неонатологической практике имеет очень большое значение. В зависимости от дозы введенного препарата можно ожидать разные варианты его действия на организм новорожденного. Так, при более низких дозах (0,02-0,1 мкг/кг/мин) происходит вазодилатация, снижение легочного сосудистого сопротивления и повышение сердечного выброса. В более высоких дозировках (0,1-0,5 мкг/кг/мин) адреналин дает вазопрессорный эффект. При применении адреналина в высоких дозах (более 0,5 мкг/кг/мин) происходит



централизация кровообращения (такая доза вызывает такие нежелательные побочные эффекты, как аритмию, тахикардию, гипергликемию, гиперлактатемия). [15]

В 2022 году Голомидов А.В. и коллеги [20] подумали о необходимости подробного изучения концепции персистирующего критического состояния (ПКС). Авторы описывают его как состояние пациента, при котором он не умирал в острый период лечения и оставался зависимым от интенсивной терапии. Наиболее часто это патологическое состояние у новорожденных является исходом сепсиса, интранатальной асфиксии или врожденных пороков развития. Ключевыми компонентами терапии ПКС являются гемодинамическая, респираторная и нутритивная поддержка, а в качестве гемодинамического аспекта терапии авторы предлагают не только известные нам допамин, добутамин и адреналин, но и милринон, норадреналин и вазопрессин.

Список литературы:

1. Володин Н. Н. (ред.) Неонатология : национальное руководство. Краткое издание. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 548-559
2. Phad, N., & de Waal, K. (2020). What inotrope and why? Clinics in Perinatology doi: 10.1016/j.clp.2020.05.010]
3. Фармакология: учебное пособие / Т. А. Брежнева, Р. И. Китаева, Н. С. Преображенская, К. М. Резников . – 3 изд., испр и доп.– Воронеж: ВГМУ, 2018 – 491 с
4. Bondi, D. S., & Ohler, K. H. (2017). Vasopressin and Hemodynamic Effects on the Neonate. NeoReviews, 18(8), e460–e471. doi:10.1542/neo.18-8-e460
5. Al-Saadi A, Sushko K, Bui V, van den Anker J, Razak A, Samiee-Zafarghandy S. Efficacy and Safety of Vasopressin and Terlipressin in Preterm Neonates: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 22;19(21):13760. doi: 10.3390/ijerph192113760. PMID: 36360641; PMCID: PMC9658127.
6. Dempsey, E., & Rabe, H. (2019). The Use of Cardiotoxic Drugs in Neonates. Clinics in Perinatology. doi:10.1016/j.clp.2019.02.010
7. Rios, D. R., Moffett, B. S., & Kaiser, J. R. (2014). Trends in Pharmacotherapy for Neonatal Hypotension. The Journal of Pediatrics, 165(4), 697–701.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.06.009
8. Burns, M. L., Stensvold, H. J., Risnes, K., Guthe, H. J., Astrup, H., Nordhov, S. M., ... Lang, A. M. (2016). Inotropic Therapy in Newborns, A Population-Based National Registry Study*. Pediatric Critical Care Medicine, 17(10), 948–956. doi:10.1097/pcc.0000000000000898
9. Неонатология : учебн. пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов [и др.] – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020 – Т.2. – 752 с. : ил. – DOI: 10.33029/9704-5771-9-NEO-2020-1-752
10. Крючко Д.С., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Рудакова А.А., Рындин А.Ю., Зубков В.В., Дегтярев Д. Н. Артериальная гипотония и шок у новорожденных. Протокол отделения реанимации и смерти новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Акад. В. И. Кулакова» Минздрава России // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. №2 (12)
11. Meidert, A. S., Dolch, M. E., Mühlbauer, K., Zwissler, B., Klein, M., Briegel, J., & Czerner, S. (2020). Oscillometric versus invasive blood pressure measurement in patients with shock: a prospective observational study in the emergency department. Journal of Clinical Monitoring and Computing. doi:10.1007/s10877-020-00482-2
12. Крючко Дарья Сергеевна, Байбарина Елена Николаевна, Ионов Олег Вадимович, Балашова Екатерина Николаевна, Киртбая Анна Ревазиевна, Краснова Л.А.,



Рудакова Алеся Анатольевна, Тимофеева Лейла Акакиевна, Зубков Виктор Васильевич, Дегтярев Д.Н. Сравнение двух подходов в терапии артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. №2 (12).

13. Wu TW, Noori S. Recognition and management of neonatal hemodynamic compromise. *Pediatr Neonatol.* 2021 Feb;62 Suppl 1:S22-S29. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.12.007. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33485823

14. Миткинов Олег Эдуардович. "Тактика при артериальной гипотензии у новорожденных с экстремально низким гестационным возрастом (лекция)" *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*, vol. 7, no. 4, 2017, pp. 69-77

15. Ergenekon E, Rojas-Anaya H, Bravo MC, Kotidis C, Mahoney L, Rabe H. Cardiovascular Drug Therapy for Human Newborn: Review of Pharmacodynamic Data. *Curr Pharm Des.* 2017;23(38):5850-5860. doi: 10.2174/1381612823666170918122755. PMID: 28925895

16. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н. Н. Володина. изд. ГЭОТАР-Медиа. 2019г.

17. Неонатология : учебн. пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов [и др.] – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020 – Т.1. – 720 с. : ил. – DOI: 10.33029/9704-5770-2-NEO-2020-1-720

18. Joynt C, Cheung PY. Cardiovascular Supportive Therapies for Neonates With Asphyxia - A Literature Review of Pre-clinical and Clinical Studies. *Front Pediatr.* 2018 Dec 10;6:363. doi: 10.3389/fped.2018.00363. PMID: 30619782; PMCID: PMC6295641

19. Панг Р., Минтофт Э., Кроули Р., Селлвуд М., Митра С., and Робертсон Никола Дж.. "КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ" *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*, vol. 9, no. 1 (31), 2021, pp. 76-85

20. Голомидов А. В., Григорьев Е. В., Мозес В. Г., Мозес К. Б. Персистирующее критическое состояние у новорожденных // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. - 2022. - Т. 19, № 2. - С. 74-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-74-83

