

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

Особенности применения адреномиметиков у пациентов с COVID-19 в ОИТ

*Колесников А.Н. – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой
анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ
ИМ.М.ГОРЬКОГО*

*Кучеренко Е.А. – ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии
и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО*



ДОНЕЦК-2021



Новая коронавирусная инфекция - это инфекция дыхательных путей, вызванная новым коронавирусом, который был впервые выявлен в городе Ухань, в декабре 2019 года.

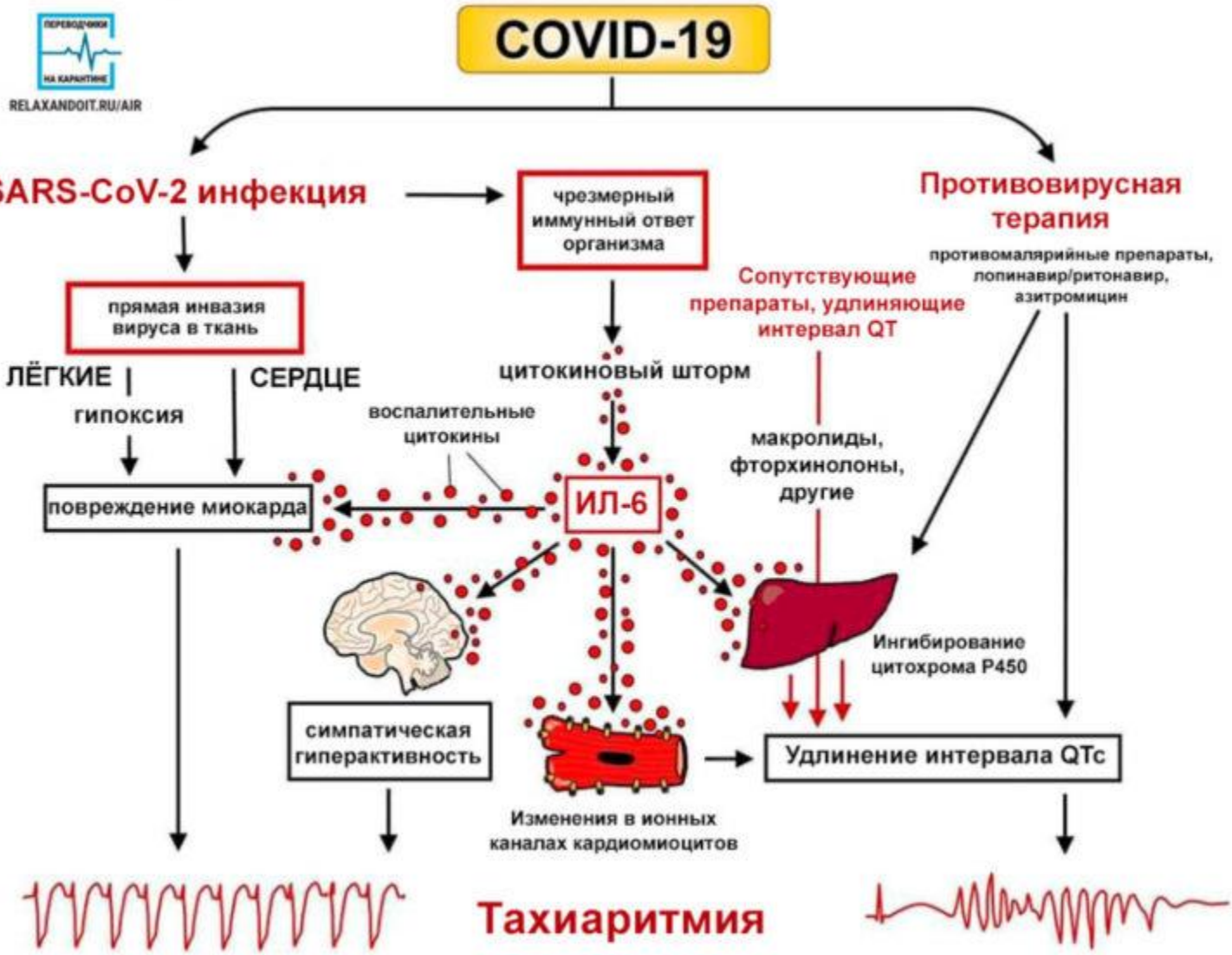
Поскольку никаких действенных методов лечения COVID-19 на сегодняшний день нет, существует острая необходимость в перепрофилировании лекарственных средств, чтобы утвержденные лекарства можно было эффективно использовать для лечения новых заболеваний с минимальными побочными эффектами. Это будет остро необходимым в условиях кризиса общественного здравоохранения, основываясь прежде всего на надежных доказательствах безопасности.

Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. The Lancet Respiratory Medicine doi: [10.1016/s2213-2600\(20\)30242-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30242-1)

Madeleine Ennis¹ · Katerina Tiligada². Histamine receptors and COVID-19. Inflammation Research (2021) 70:67–75 <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01422-1>. Valle C, Martin B, Shannon A, et al. Drugs against SARS-CoV-2: What do we know about their mode of action? Rev Med Virol. 2020;e2143.

▶ Патогенез НКИ основывается на развитии полиорганных нарушений. У многих пациентов, находящиеся в ОИТ, фиксируются низкие показатели АД, указывающие на вазоплегию, вирусный сепсис, переходящий в шок.

▶ ШОК - это опасная для жизни генерализованная форма острого нарушения кровообращения, связанная с недостаточным использованием кислорода клетками, как гемодинамический ответ, требующий введения вазопрессорных и кардиотропных препаратов



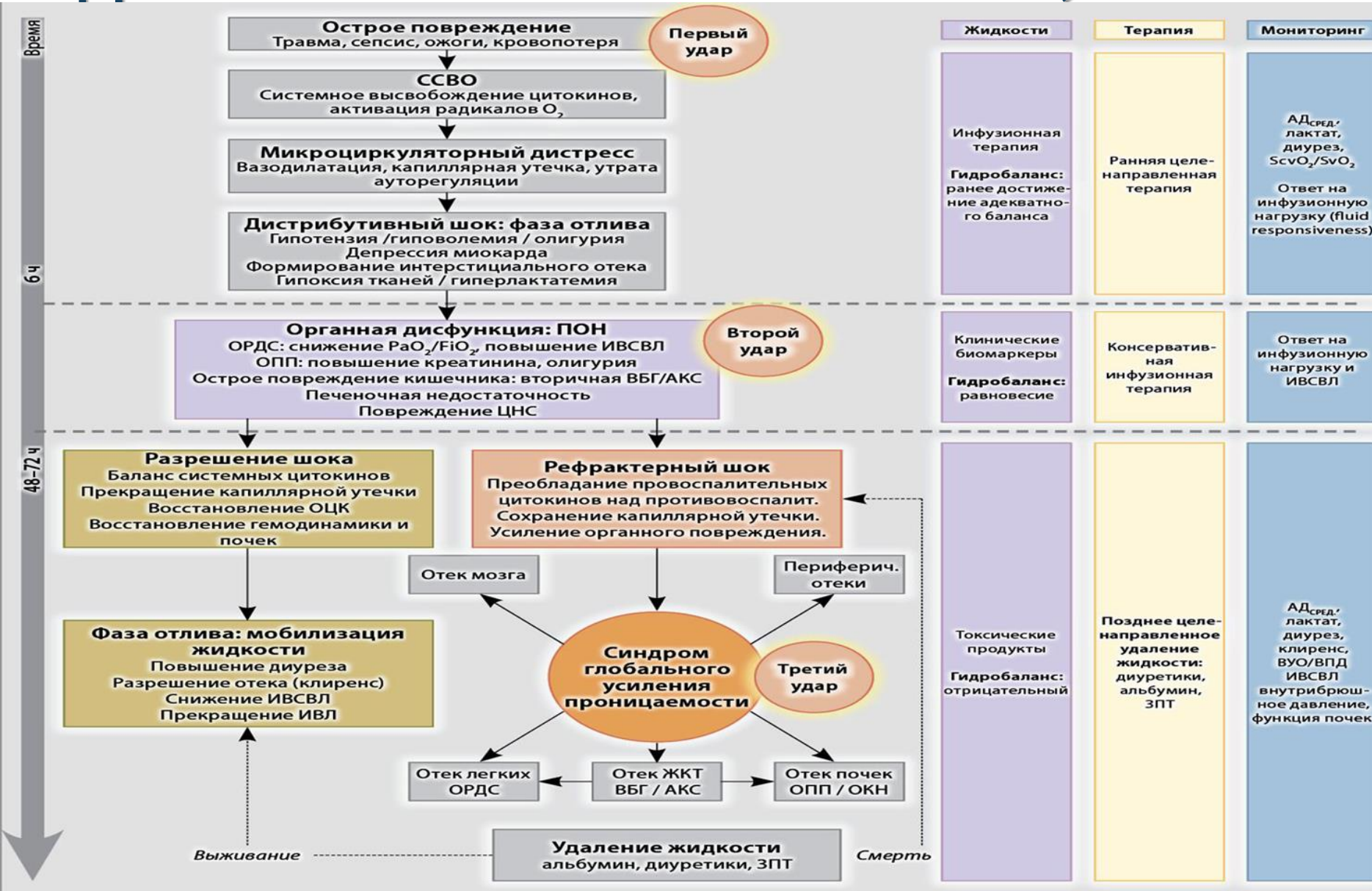
1. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med 2006;34:589-97.
2. Maurizio Cecconi, Daniel De Backer, Massimo Antonelli, Richard Beale, Jan Bakker, Christoph Hofer, Roman Jaeschke, Alexandre Mebazaa, Michael R. Pinsky, Jean Louis Teboul, Jean Louis Vincent, Andrew Rhodes Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med (2014) 40:1795-1815 DOI 10.1007/s00134-014-3525-z
3. Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., and Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Circulatory Shock. N Engl J Med 2013;369:1726-34. 2013. DOI: 10.1056/NEJMr1208943 The New England Journal of. November 11, 2018.

- ▶ Структурный подход к проблеме клинического шока, определяет шок не как артериальную гипотензию или гипоперфузию, а как состояние **нарушения утилизации кислорода в тканях**, и в меньшей степени - нарушение доставки, развитие дизоксии, с повышенным уровнем **лактата** и развитием **вазоплегии**.

1. Maurizio Cecconi, Daniel De Backer, Massimo Antonelli, Richard Beale, Jan Bakker, Christoph Hofer, Roman Jaeschke, Alexandre Mebazaa, Michael R. Pinsky, Jean Louis Teboul, Jean Louis Vincent, Andrew Rhodes Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med (2014) 40:1795-1815

2. Bruno Levy, Caroline Fritz, Elsa Tahon, Audrey Jacquot, Thomas Auchet and Antoine Kimmoun, Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. Critical Care (2018)

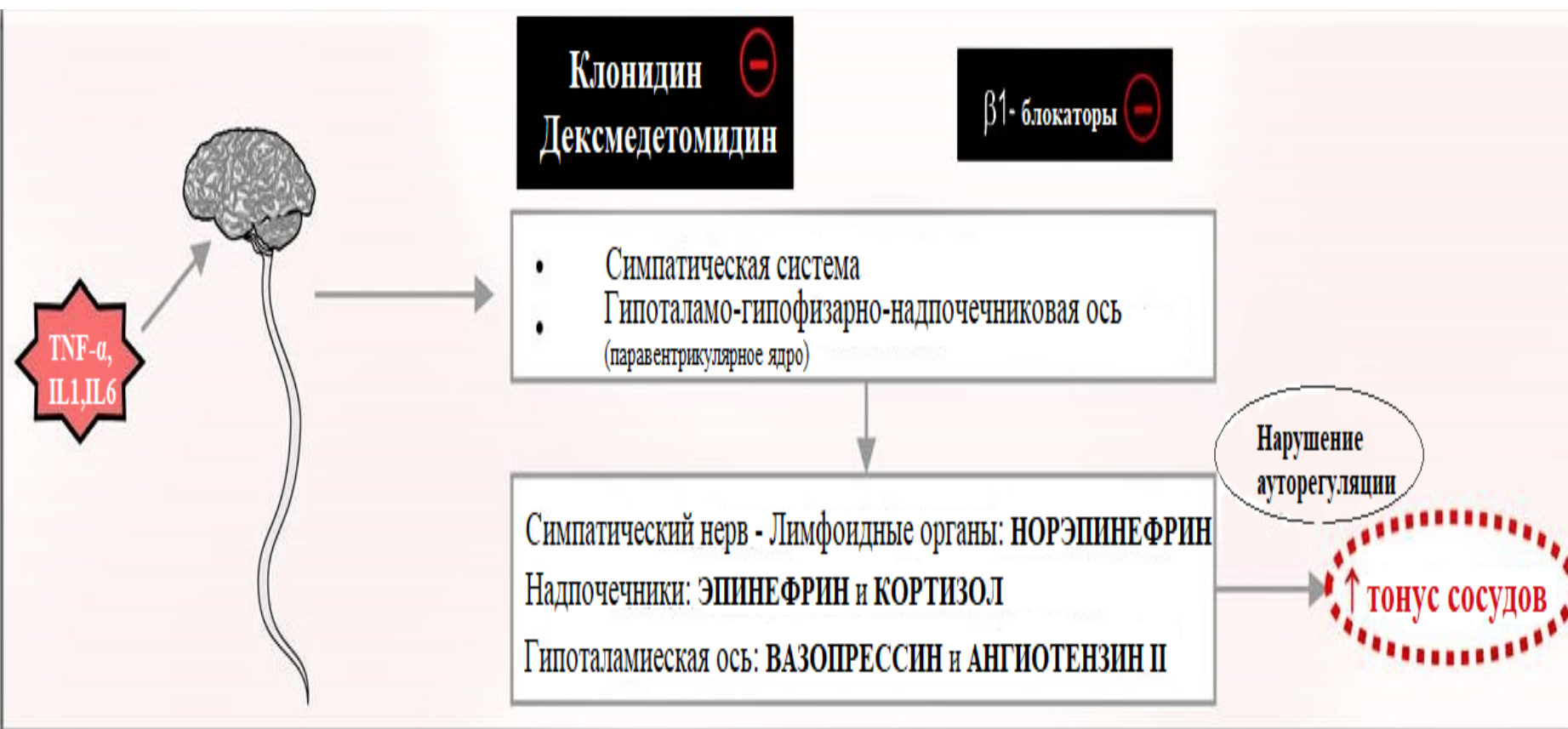
ФАЗЫ ШОКА И КОНЦЕПЦИЯ «ТРЕХ УДАРОВ»... CORDEMANNS C. ET AL., 2013



Концепция старая, однако, патогенез шока при НКИ идентичен....

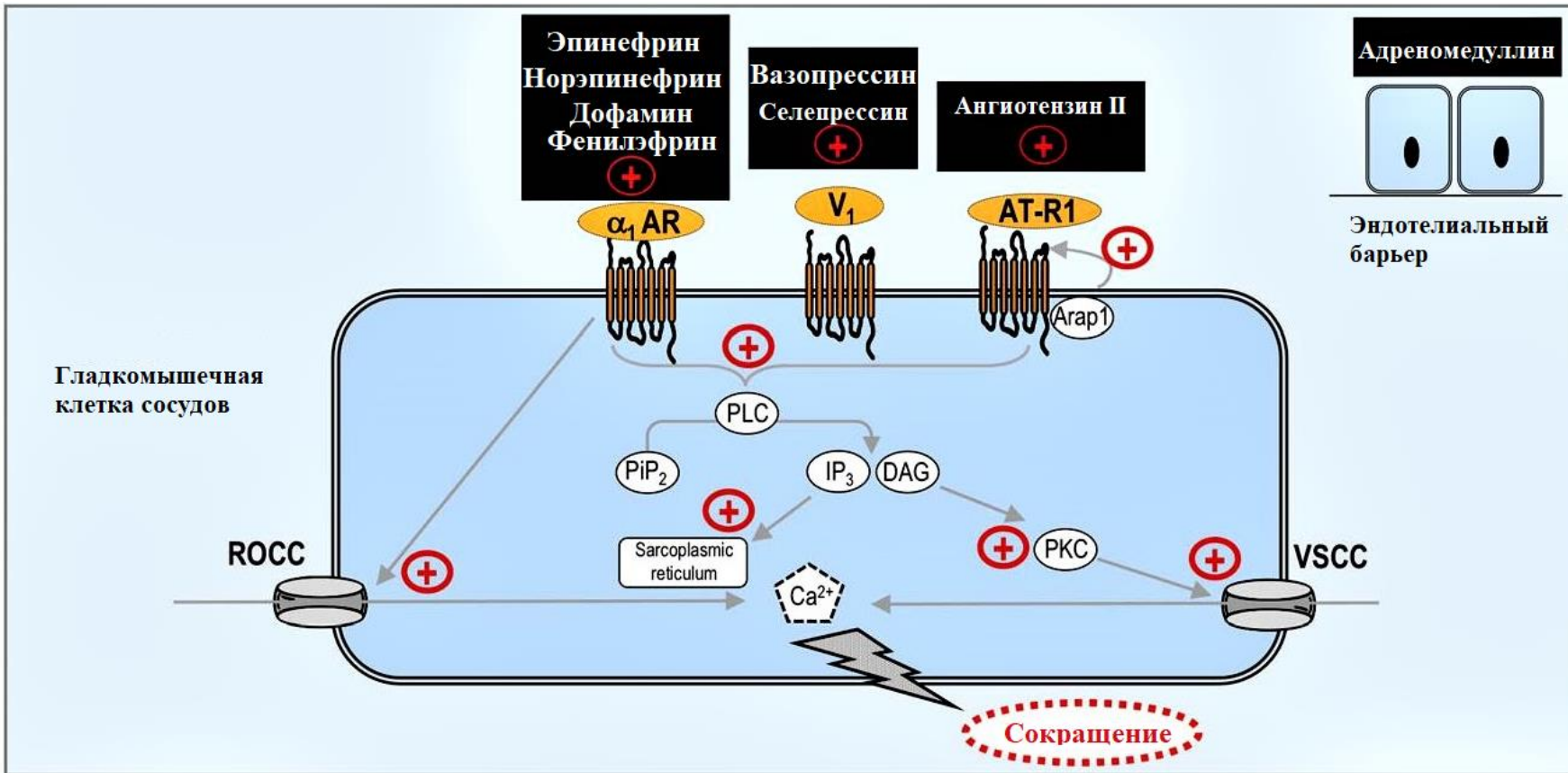
МЕХАНИЗМЫ ВАЗОПЛЕГИИ:

1. Центральный (нейроиммунный) механизм вазоплегии



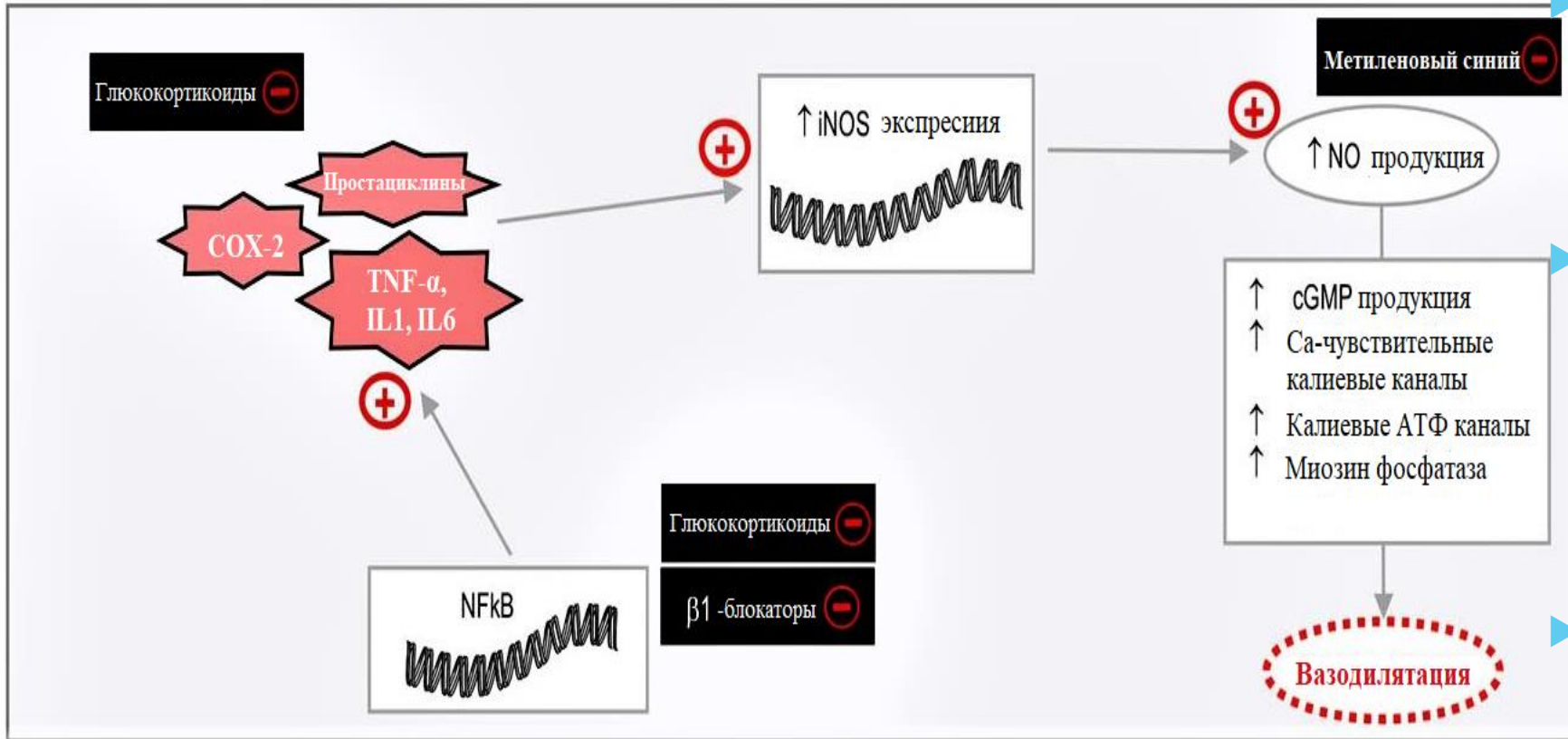
Нарушение центральной регуляции с развитием **центрального вазоспазма**. Для купирования вазоспазма применяют **клонидин, дексмететомидин** и селективные **β 1-блокаторы (эсмолол)**

2. Сосудистый механизм вазоплегии



Симпатомиметики, взаимодействуя с рецепторами, оказывают влияние на тонус сосудов только при условии достаточной концентрации **внутриклеточного кальция.**

3. Внутриклеточный механизм вазоплегии



ЦОГ-2, ИЛ1, ИЛ6, TNF-α, простаглицлины **увеличивают продукцию NO**, вызывая вазоплегию.

Глюкокортикоиды **подавляют синтез ЦОГ-2, ИЛ1, ИЛ6, TNF-α, простаглицлинов**, тем самым препятствуя развитию вазоплегии.

В1 блокаторы и глюкокортикоиды **блокируют NFκB**, подавляют синтез ИЛ1, ИЛ6, TNF-α и **снижают синтез NO**.

Локализация адренорецепторов и эффекты, связанные со 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-1	Миокард	Повышение сократимости
α-2	Артериолы	Вазоконстрикция
ДА-1	Почки	Увеличение кровотока и диуреза
ДА-2	Коронарные и мезентериальные сосуды	Увеличение перфузии миокарда и кишечника

1. САД = $(2(\text{ДАД}) + \text{САД}) / 3$ = инфузия
2. ЦПД = САД - ВЧД (не меньше 70 мм рт.ст)
3. ИВЛ/ВИВЛ (SpO2 не ниже 95-97%)
4. Уровень гликемии (исключить гипо)
5. Судороги
6. Гипертермия



Органы, легко доступные для клинической оценки перфузии тканей:

- ▶ *кожа* (холодная липкая кожа, цианоз, акроцианоз, медленное время капиллярного наполнения)
- ▶ *почки* (минутный и почасовой диурез, плотность мочи)
- ▶ *мозг* (психический статус - энцефалопатия, делирий, дезориентация).
- ▶ Для оценки перфузии в других органах необходимы дополнительные методы.
- ▶ Спланхнитическая ишемия не распознается при традиционном (системном) кислородном мониторинге!

Ишемия/гипоксия/реперфузия

- ▶ Головной мозг;
- ▶ Сердце, сосуды;
- ▶ Почки;
- ▶ Печень;
- ▶ Остальные органы и ткани
- ▶ **ЖКТ(!)**



Правило VIP

- ▶ Ventilate- вентиляция (введение кислорода, ИВЛ);
- ▶ Infuse- регидратация;
- ▶ Pump- насос(введение вазоактивных агентов).

1. Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., and Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Circulatory Shock. N Engl J Med 2013;369:1726-34. 2013. DOI: 10.1056/NEJMra1208943 The New England Journal of Medicine on November 11, 2018.
2. Weil MH, Shubin H. The “VIP” approach to the bedside management of shock. JAMA 1969;207:337-40

Прессорная терапия при различных видах шока

SUMMARY

- ❖ **Cardiogenic:** Dobutamine +/- Norepinephrine
- ❖ **Pulmonary Embolism:** Norepinephrine
- ❖ **Sepsis:** Norepinephrine, Dobutamine, Epinephrine, Vasopressin
- ❖ **Tricyclics:** Dobutamine, Norepinephrine
- ❖ **Spinal Shock:** Dopamine
- ❖ **Anaphylaxis:** Epinephrine

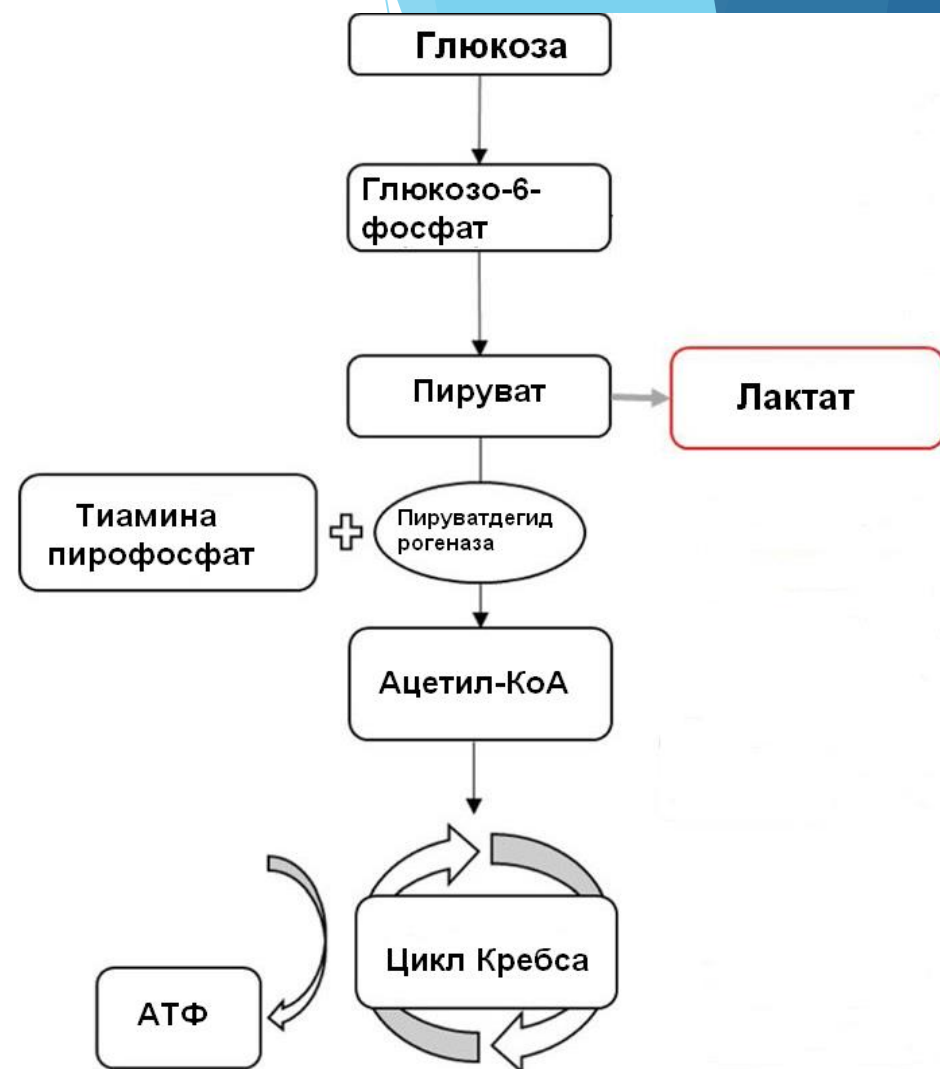
Комплексная терапия септического шока (адъюванты)

- ▶ В исследовании Ari Moskowitz at all. было выявлено, помимо базовой терапии септического шока, включающей инфузионную и вазопрессорную терапию, дополнительно использовалась **аскорбиновая кислота, гидрокортизон и тиамин**, что в свою очередь, **снижало летальность**.
- ▶ В другом исследовании, в качестве метаболической терапии использовали комбинации **аскорбиновой кислоты (1500мг 4р/с). тиамина (200мг 2 р/с) и гидрокортизона (50мг 4р/с)**. Получены положительные данные, говорящие о **снижении гипоперфузии органов и снижении летальности**.
- ▶ **Адреналина гидрохлорид** купирует выработку тучными клетками гистамина, путем воздействия на оси ACE2 / брадикинин B1R / DABK.

1. Ari Moskowitz at all. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the resent state of clinical evaluation. Critical Care (2018) 22:283
2. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. Chest. 2017;151(6):1229-38.
3. [Mehdi Mahmudpour](#), [Jamshid Roozbeh](#), [Mohsen Keshavarz](#), [Shokrollah Farrokhi](#), [Iraj Nabipour](#). COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. [Cytokine](#). 2020 Sep; 133: 155151. Published online 2020 May 30. doi: [10.1016/j.cyto.2020.155151](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151)

ТИАМИН

- ▶ Является ключевым компонентом ряда клеточных метаболических процессов. В своей фосфорилированной форме, тиамина пирофосфат является **кофактором фермента пируватдегидрогеназы**, необходимого для преобразования пирувата в ацетил-Коэнзим А для запуска работы цикла Кребса.
- ▶ Когда **уровень тиамина недостаточный**, пируват приводит к образованию лактата и вызывает периферическую вазодилатацию.



1. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(6):610-7.

2. Frank RA, Leeper FJ, Luisi BF. Structure, mechanism and catalytic duality of thiamine-dependent enzymes. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(7-8):892-905.

3. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Chase M, Cocchi MN, Sulmonte C, et al. Thiamine as an adjunctive therapy in cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Crit Care*. 2016.

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

- ▶ Как антиоксидант, является донором электронов, предотвращает образование свободных радикалов через подавление NADPH-оксидазы.
- ▶ Антиоксидантное действие аскорбиновой кислоты характеризуется **уменьшением эндотелиальной проницаемости**, улучшением микро- и макрососудистых нарушений, ослаблением клеточного апоптоза при патологических состояниях, регулированием функции макрофагов и снижением медиаторов воспаления

1. Armour J, Tyml K, Lidington D, Wilson JX. Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. J Appl Physiol. 2001; 90(3):795-803.

2. Carcamo JM, Pedraza A, Borquez-Ojeda O, Golde DW. Vitamin C suppresses TNF alpha-induced NF kappa B activation by inhibiting I kappa B alpha phosphorylation. Biochemistry. 2002;41(43):12995-3002.

ГИДРОКОРТИЗОН

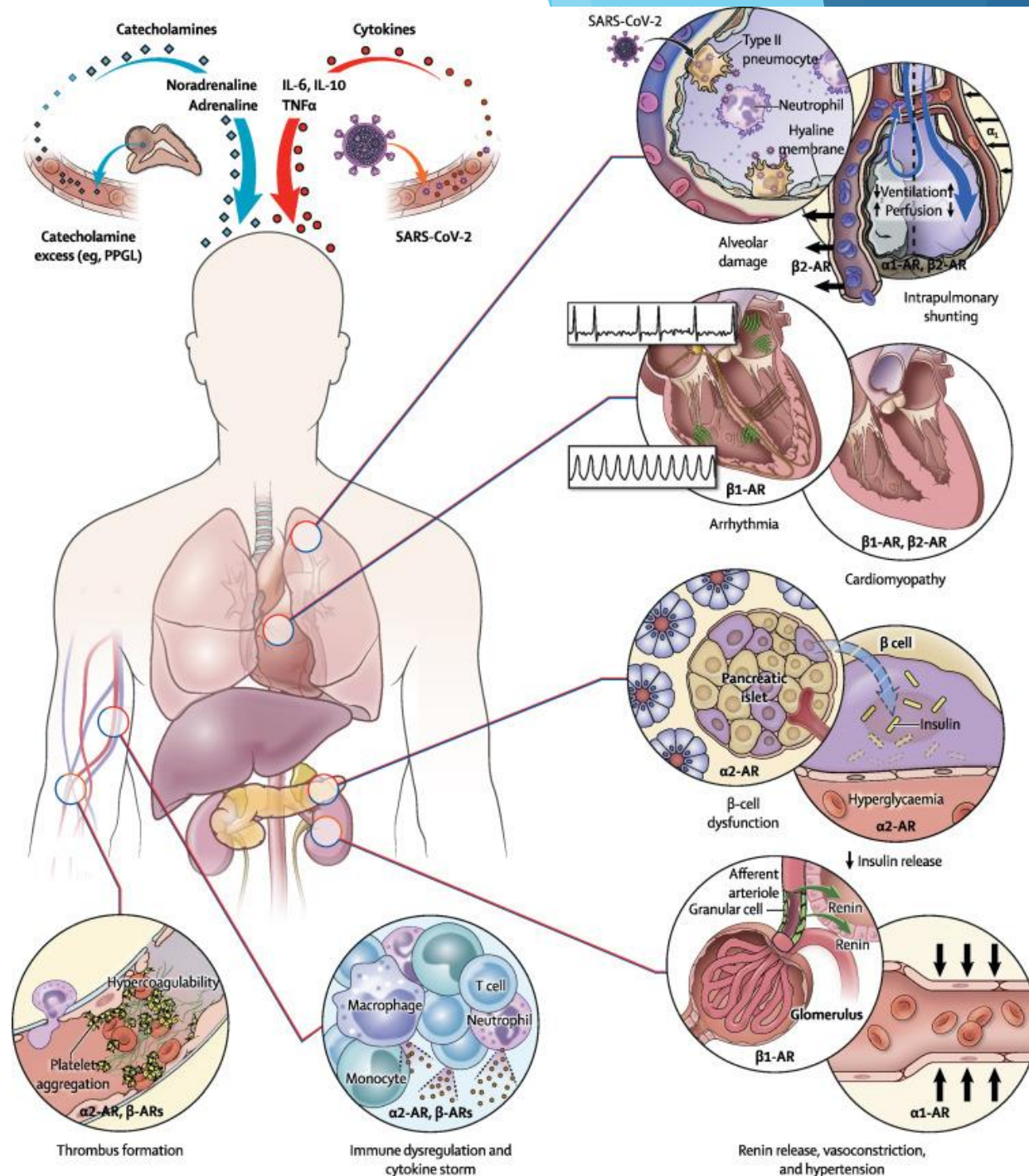
- ▶ Было выявлено, что применение гидрокортизона достоверно **снижает количество койко-дней, продолжительность ИВЛ и вазопрессорной терапии** у пациентов в ОРИТ с септическим шоком.
- ▶ Применение глюкокортикостероидов **повышает количество рецепторов к вазопрессорам**, повышая таким образом эффективность вазопрессорной терапии.

КАЛЬЦИЙ

- ▶ Вазопрессин и ангиотензин II (АТ II) воздействуют на гладкую мускулатуру сосудистой стенки и вызывают продукцию Ca^{2+} , следовательно участвуют в процессах сосудистой стабилизации и снижении «капиллярной утечки».
- ▶ Введение экзогенного кальция является перспективным в лечении рефрактерного шока.

АДРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИД

- посредством стимуляции β -адренорецепторов, проявляет антитромботические эффекты через активацию фибринолиза
- подавляет цитокиновый ответ, опосредованный Т-хелперами 1-го типа (включая ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, интерферон- γ и TNF α), и увеличивает активность Т-хелперных клеток 2-го типа.
- опосредованный цитокиновый ответ (включая ИЛ-6 и ИЛ-10. [13](#), [31](#), [32](#))
- количество естественных клеток-киллеров существенно увеличивается сразу после внутривенной инфузии адреналина.



АДРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИД

- пациенты с тяжелой инфекцией COVID-19, могут быть парадоксальным образом защищены от развития шокового состояния из-за сосудосуживающих и кардиостимулирующих эффектов избытка циркулирующих катехоламинов
- адреналин также опосредует компенсаторные и гемодинамические эффекты ⁴⁷ в состоянии кардиогенного или распределительного шока.
- адреналин вызывает опосредованное β₂-адренорецептором расширение бронхов, улучшая тем самым вентиляцию у пациентов с COVID-19.

1. Konig MF, Powell M, Staedtke V. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using alpha-1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest.* 2020;130:3345-3347.

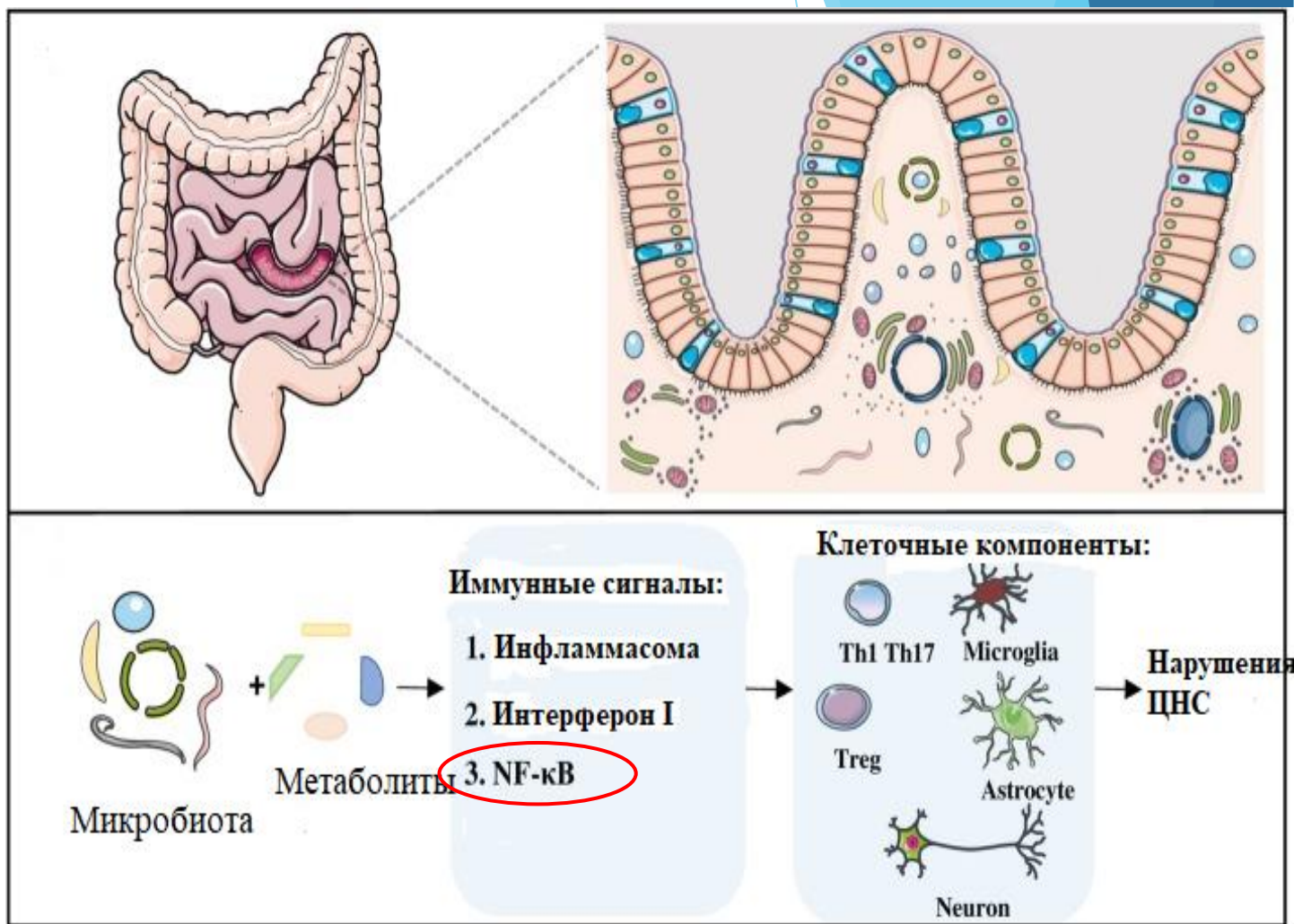
2. Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness. *Curr Med Chem.* 2006;13:1979-1989.

3. Vogelstein JT, Powell M, Koenecke A. Alpha-1 adrenergic receptor antagonists for preventing acute respiratory distress syndrome and death from cytokine storm syndrome. *ArXiv.* 2020 published online April 21. <https://doi.org/arXiv:2004.10117v5> (preprint)

4. [Sriram Gubbi](#), [Matthew A id Taieb](#), [Joanna Klubo-Gwiedzinska](#), [Karel Pacak](#). Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Dec; 8(12): 978-986. Published online 2020 Oct 28. doi: [10.1016/S2213-8587\(20\)30341-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30341-0)

Ось «Кишечник-мозг»

- ▶ Поскольку микробиота воздействует на ЦНС различными иммунологическими путями (такими как воспаление, IFN-I и NF-κB), изменения в составе микробиоты кишечника способны вызвать расстройства ЦНС.
- ▶ Наличие биологической связи между микробиотой, иммунной передачей сигналов и ЦНС указывает на то, что как неврологические, так и иммунологические активности в головном мозге могут определяться либо непосредственно микробными метаболитами, либо косвенно системными сигналами, полученными из микробиоты.



Выводы:

- ▶ Диагностика шока должна быть направлена не на лабораторные показатели, а в первую очередь, на определение органной перфузии для предотвращения развития второй фазы шока.
- ▶ В клинике мы привыкли ориентироваться на «три окна» шока, однако не следует забывать о таком органе, как кишечник, играющем немаловажную роль в развитии в т.ч. неврологического дефицита.
- ▶ эффект повышенных концентраций катехоламинов может быть смоделирован и актуален для тяжелых пациентов с COVID-19.
- ▶ Конечно, несмотря на пагубное действие адреналина гидрохлорида, противодействие их влиянию следует проводить осторожно. Этот осторожный подход следует применять из-за различных потенциальных положительных эффектов адреналина гидрохлорида на легочную вентиляцию, тонус сосудов и сердечную функцию, который может иметь жизненно важное компенсаторное влияние в условиях COVID-19.



Благодарю за внимание!