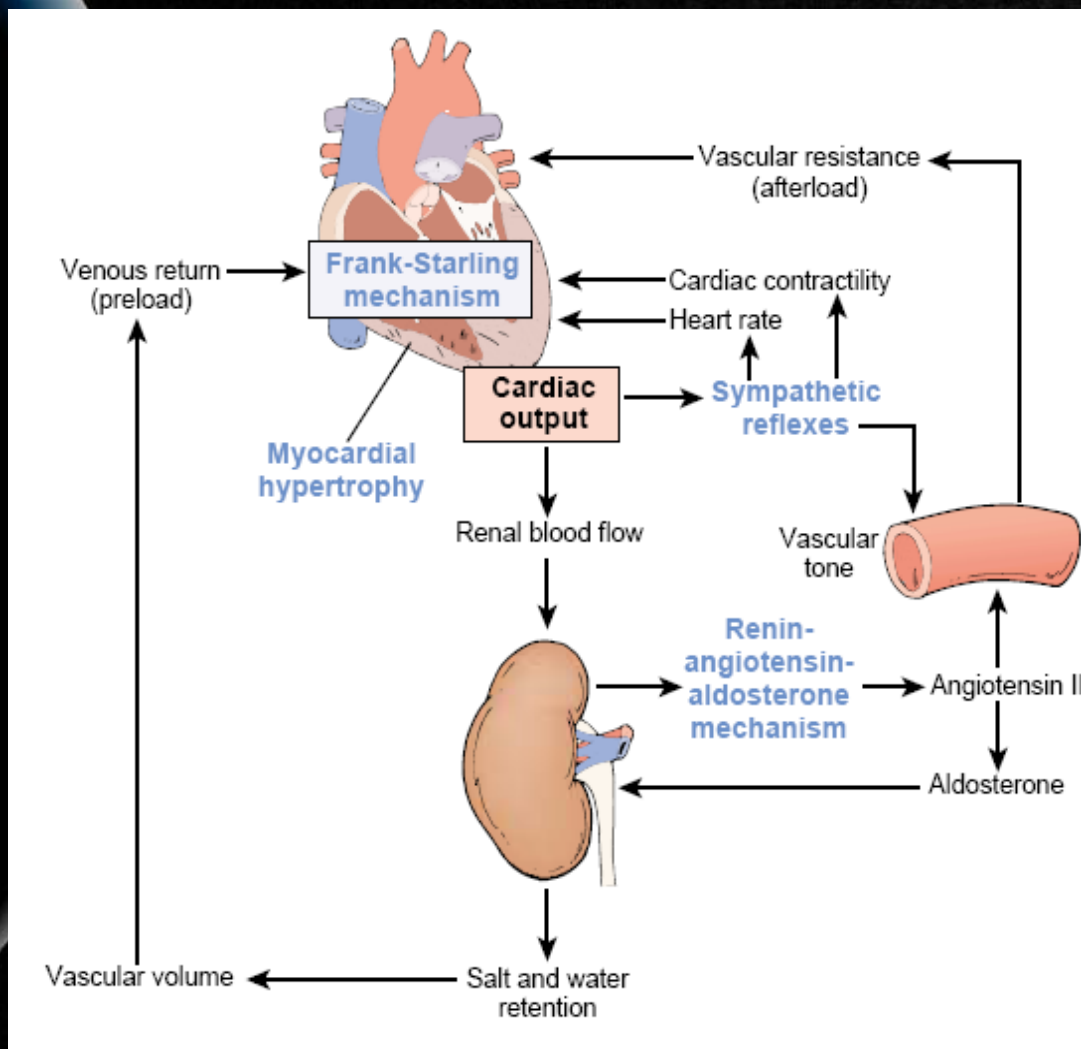


Vazoaktív szerek alkalmazása, indikációs területeik

Kosztá György

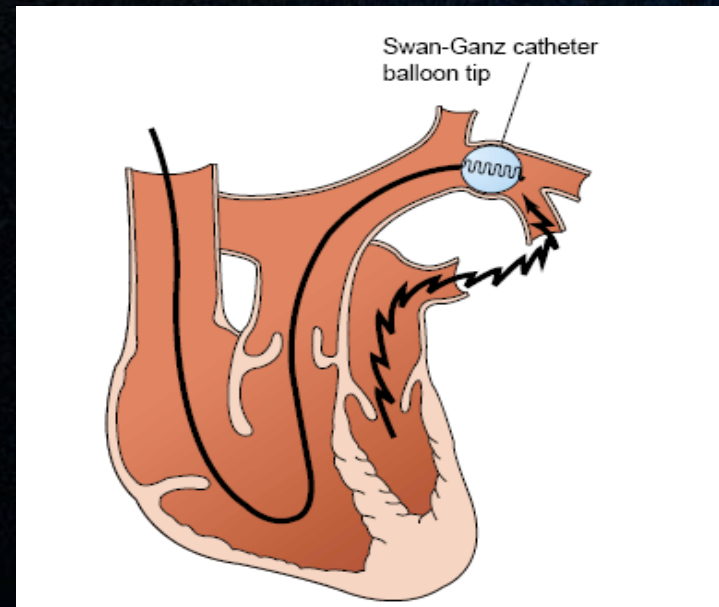
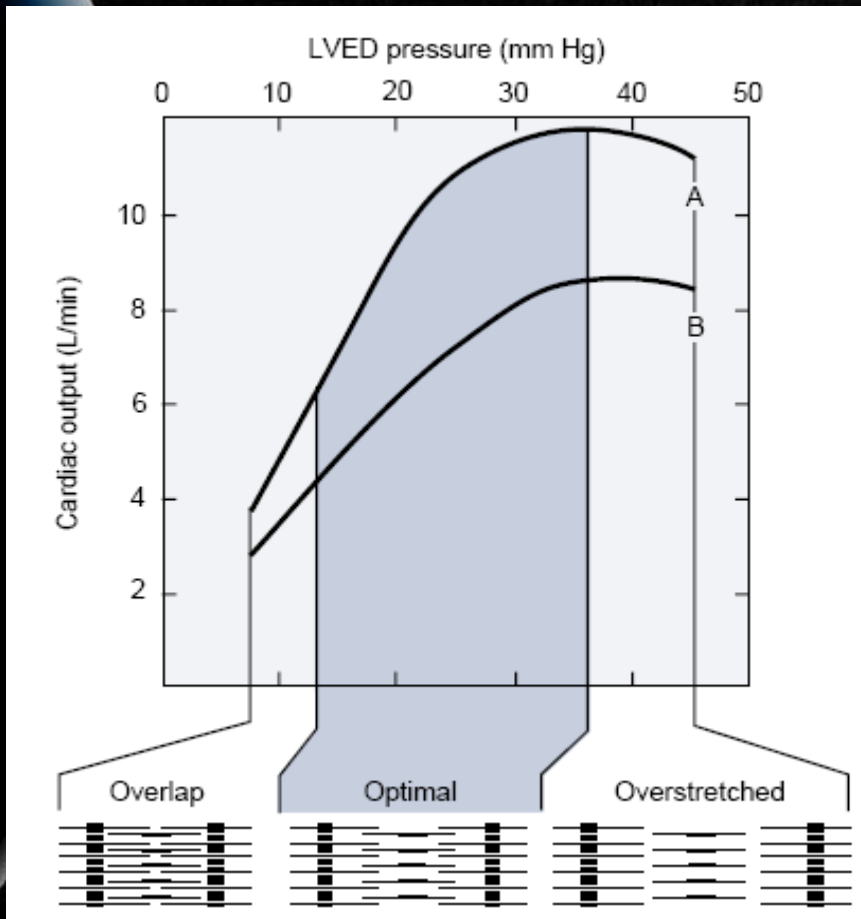
Hemodinamikai alapok



A gyógyszeres beavatkozás támadáspontjai:

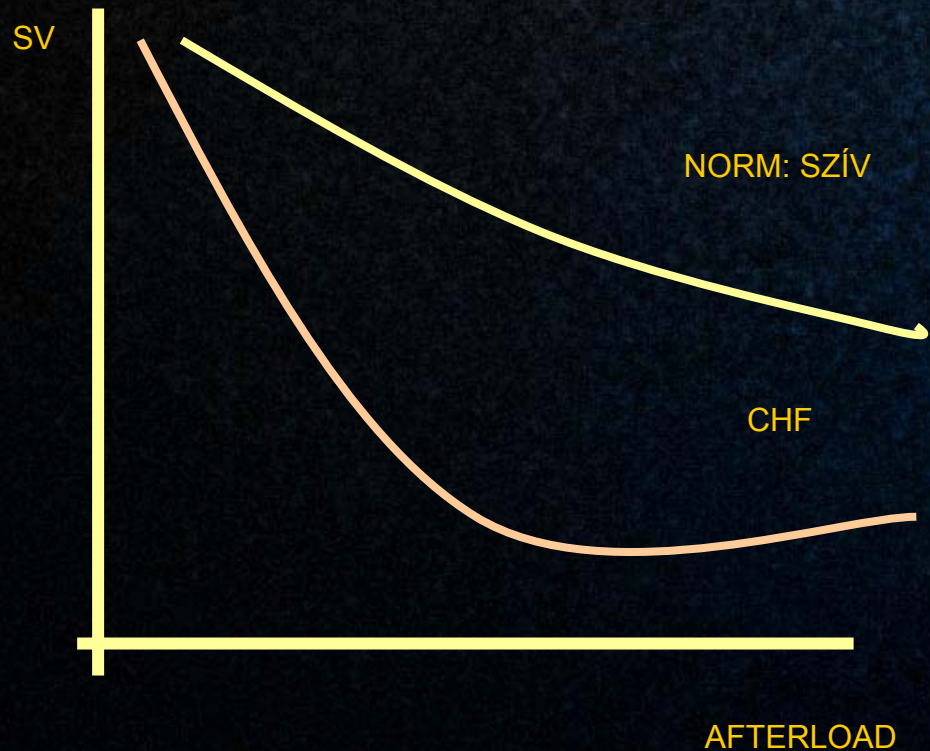
- Keringő volumen
- Vascularis tónus
- Kontraktilitás

A preload-stroke volumen összefüggés



Afterload-stroke volumen összefüggés

- Az afterload csökkentése myocardium dysfunctio esetén kitüntetett jelentőséget kap



Keringésre ható gyógyszerek összefoglalása

A pozitív inotrop szerek

- **Digitálisz glikozidok: digoxin, digitoxin**
- **Hagyományos katekolaminok: adrenalin, dopamin, dobutamin**
- **Phosphodiesztráz gátók: milrinon, amrinon, vesnarinon**
- **Ca-érzékenyítők: levosimendan**

vasoconstrictor hatású szerek

- **noradrenalin**

vasodilatátorok

- **direkt ható vasodilatátorok**
- **Ca- antagonisták**
 - **Dihidro-piridinek**
 - **Non-dihidro-piridinek**
- **Nitrátok**
- **ACE-gátlók, Angiotenzin-receptor gátlók**
- **Alfa-receptor blockolók**

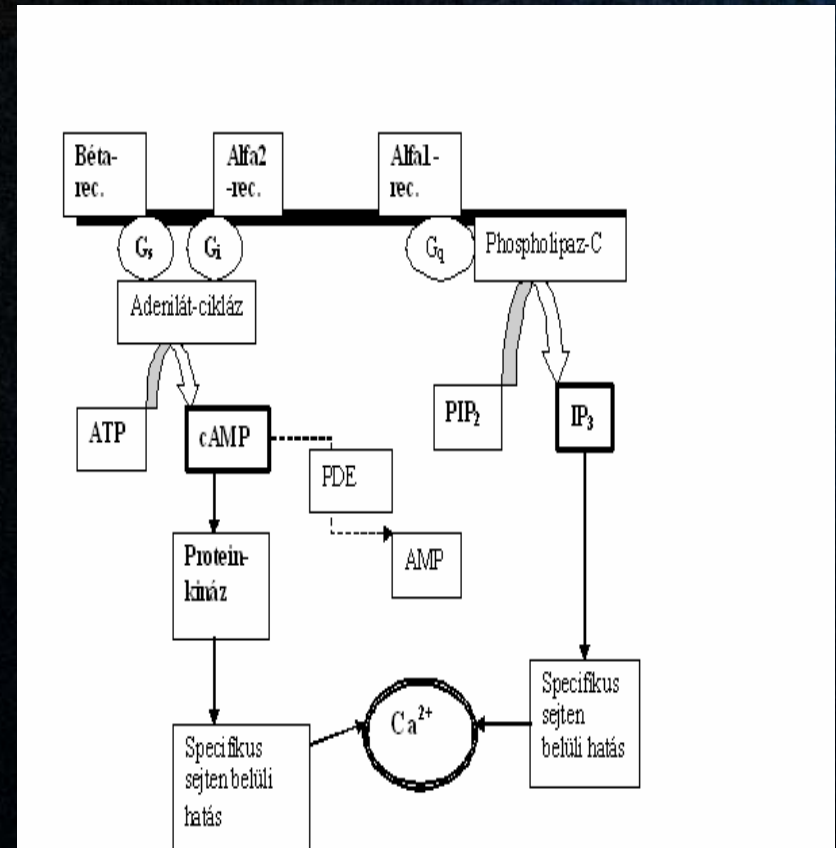
Béta receptor blockolók

Noradrenalin

- „Tiszta”
vasoconstrictor
hatású katekolamin

Receptor hatások:

- direkt, erőteljes $\alpha 1$ és $\alpha 2$ -izgató hatás
- enyhe $\beta 1$ -izgató hatás
- nagyon enyhe és limitált $\beta 2$ stimuláló hatás



Noradrenalin (2.)

PARAMÉTER	HATÁS / VÁLTOZÁS
SZÍVFREKVENCIA	Változó hatás: az emelkedő vérnyomás miatt reflexes bradycardia léphet fel. Ha a vérnyomás nem változik a szívfrekvencia fokozódhat
KONTRAKTILITÁS	Kismértékben fokozódik
CARDIAC OUTPUT	SVR változásától függően csökken vagy növekszik (SVR↑ → CO↓)
VÉRNYOMÁS	Emelkedik (← SVR ↑)
SVR	Lényegesen emelkedik
PVR	Emelkedik

Noradrenalin (3.)

Indikációk:

- vasodilatatioval összefüggő hypotensiv állapotok, amik az életfontos szervek perfusióját is veszélyeztetik pl.: **septikus shock**, egyéb vasodilatatio shockformák, extracorporalis keringés utáni vasoplegia

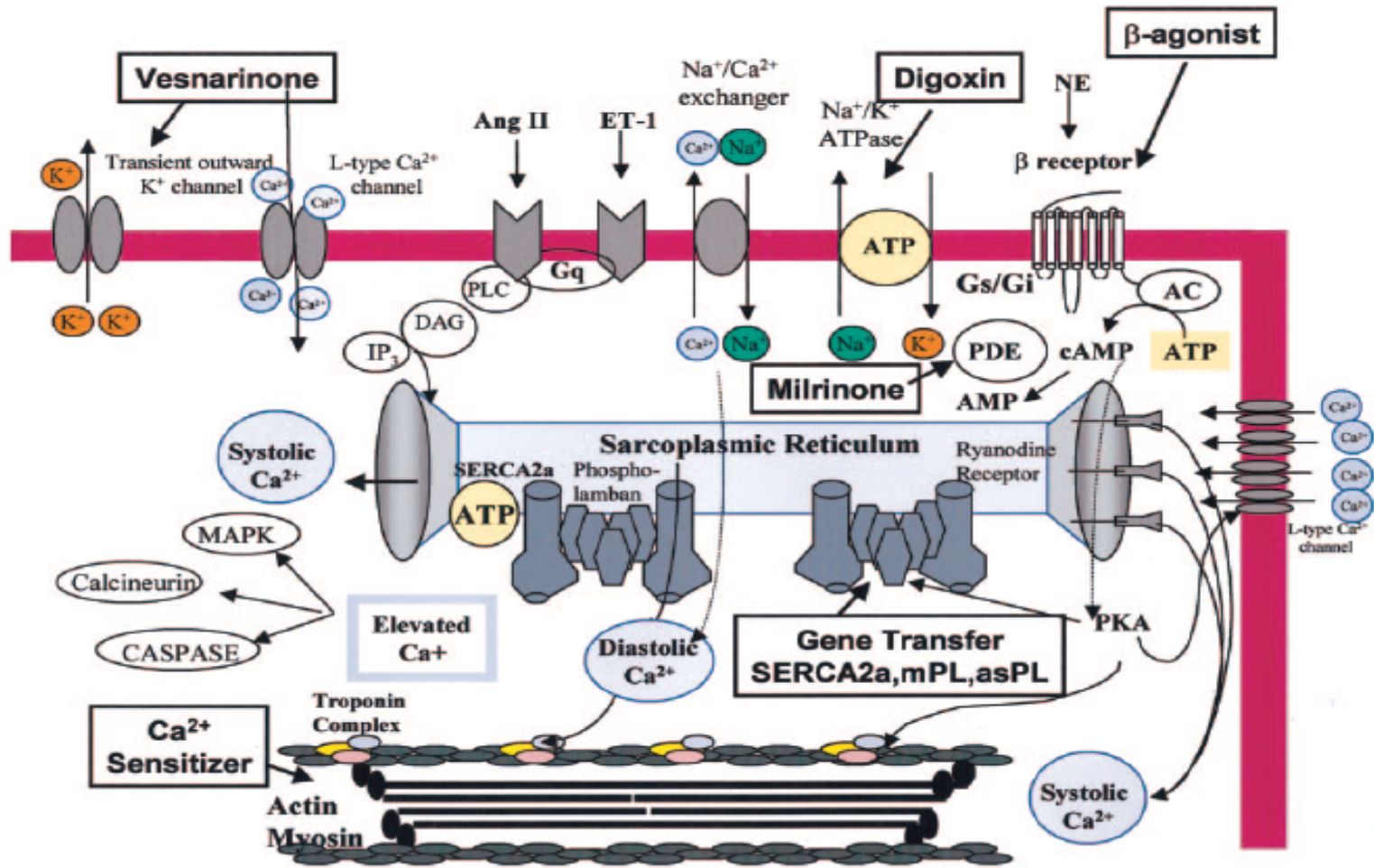
Adagolás:

- 15-30 µg/kg/perc → 50-300 µg/kg/perc centrális vénába
- alkalmazásának időtartamát és az alkalmazott dózist lehetőség szerint minimalizálni kell

Káros hatások:

- vasoconstrictio → **csökkent perfusio** → ischaemia → szervi károsodások (**vese**: RBF↓ → oligo-anuria, **bőr**: sápadt, hideg, **bélrendszer**: bélnecrosis, **végtagok**: lividek, márványozottak)
- fokozott afterload és kontraktilitás → myocardium ischaemia
- pulmonális vasoconstrictio → jobb szívfél terhelés
- aritmogenitás
- paravasalis adáskor necrosis
- MAO gátlókkal együtt adva hypertensiv crisis

A pozitív inotrop szerek intracelluláris hatásmechanizmusa



Adrenalin (1.)

- Az adrenalin természetes
- α_1 , α_2 , β_1 , β_2 receptor izgató tulajdonságú
- Hemodinamikai hatásai a dózistól függően változhatnak:
- minden dózisban fokozza a kontraktilitást és emeli a szívfrekvenciát,
- az SVR-re kifejtett hatás a dózistól függően változik.

ADRENALIN (2.)

PARAMÉTER	HATÁS / VÁLTOZÁS
SZÍVFREKVENCIA	Emelkedik, magas dózisban aritmogén
KONTRAKTILITÁS	Fokozódik → MVO ₂ ↑ → myocardium ischaemia felléphet
PERCTÉRFOGAT	Növekszik
SZISZTÉMÁS VÉRNYOMÁS	Változó (az SVR és a CO változás arányától függ)
SVR	Dózistól függően változó (ld. köv. táblázat)
PVR	Pulmonalis vasoconstrictio → PVR emelkedik → pulmonalis hypertensio → jobb kamra elégtelenség magas dózis esetén felléphet

Az adrenalin SVR-re kifejtett hatása:

DÓZIS ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$)	RECEPTOR	SVR
10-30	β	Csökkenhet
30-150	Főként β (+ α)	Változatlan vagy kissé emelkedik
> 150	Főként α (+ β)	Emelkedik (a generalizált vasoconstrictio miatt) \rightarrow mesenterialis és vese ischaemia \rightarrow vizelet kiválasztás csökkenés

Az adrenalin egyéb, nem hemodinamikai hatásai

- **se glükóz emelkedik** ← az inzulin elválasztását az alfa izgalom gátolja a $\beta 2$ izgalom serkenti, ezek közül többnyire az alfa-hatás dominál
- **fokozza a zsírok lebontását** a zsírszövetben, emelkedik a szabad zsírsavas vérszintje
- **se lactat emelkedhet**
- hatékony **bronchodilatator** ($\beta 2$ stimuláló hatás), stimulálja a légzőközpontot
- mastocytá membrán stabilizátor → antiallergiás, **antianaphylaxiás** hatás
- kezdetben **emeli a se K^+ -szintet** ← a K^+ fokozott mértékben szabadul fel a májból, majd csökken a se K^+ -szint ← fokozott vázizom K^+ felvétel
- paravasatio esetén necrosist okozhat

Az adrenelin indikációi, adagolása

Indikációk:

- keringésmegállás
- **Anaphylaxia** és egyéb, súlyos szisztémás tünetekkel jelentkező allergiás reakciók
- **Cardiogen shock**: ekkor vasodilatator hatású szerekkel is ki kell egészíteni
- **Súlyos bronchospasmus**, status asthmaticus: ekkor subcutan. is adható
- Spinális és epidurális érzéstelenítéssel összefüggő hypotensio

Adagolás:

- subcutan adagolás: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, maximum: 400 μg . 1/1000 ml-es hígítást alkalmazva
- iv kezdő dózisa 0,03-0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$
- reanimatio: 1-3 mg

Dobutamin (1.)

- A dobutamin **szintetikus katekolamin** származék.
- Direkt β_1 -agonista limitált és enyhe β_2 és α_1 hatásokkal.
- A **szíven** a β_1 izgató hatása révén **fokozza az inotrópiát és emeli a szívfrekvenciát.** (A pozitív inotróp hatásért részben az α_1 izgató hatás is felelős.)
- **β_2 receptor** izgalom mediálta perifériás vasodilatatio

Dobutamin (2.)

PARAMÉTER	HATÁS/ VÁLTOZÁS
SZÍVFREKVENCIA	Emelkedik, aritmogén
KONTRAKTILITÁS	Fokozódik
PERCTÉRFOGAT	Emelkedik
VÉRNYOMÁS	Többnyire emelkedik, változatlan is maradhat: Hypotensio előfordulhat eleve alacsony SVR esetén, amikor a CO emelő hatása nem elegendő a vérnyomás kompenzáására
PCWP	Csökken
SVR	Csökken (enyhe emelkedés is megfigyelhető alacsony dózisban és olyan betegeken, akik béta-blokkoló kezelést kaptak)
PVR	Csökken (Ez utóbbi két hatás jól kihasználható biventrikuláris szívelégtelenség esetén)
RBF	Emelkedhet, de nem olyan kifejezett mértékben, mint dopamin esetén

Dobutamin (3.)

Indikációk:

- **low cardiac output** syndrome, ha az SVR (és a PVR is) magas
- sinus bradycardia, II-fokú AV-block, ami jelentős hypotensiot vagy cardiogen shockot okoz (átmenetileg: a pacemaker felvezetésig)

Adagolás:

- 2-20 µg/kg/perc iv.

Mellékhatások:

- aritmogén magas dózisok esetén
- ha az SVR csökkenés mértéke aránytalanul nagyobb, mint a CO emelkedés → hypotensio → hyperperfusio
- coronary steal syndrome → myocardialis ischaemia
- 72 órán túl alkalmazva hatástalanná válhat (tachyphylaxia)
- enyhe hypokalaemia

Dopamin (1.)

- A természetes transzmitterek: noradrenalin (NA) és az adrenalin előanyaga
- β_1 , β_2 , α_1 és a dopaminerg (DA1)-receptorok direkt agonistája.
- Indirekt hatása révén a noradrenalint felszabadítja a szimpatikus idegvégződésekből
- hatása a dózistól függően minőségileg változik

Dopamin (2.)

DÓZIS ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$)	RECEPTOR	HATÁS
1-3	Dopaminerg (DA1)	Emeli a renális és a mesenterialis véráramlást (RBF emelkedik) \rightarrow percdiuresis fokozódik ?!?
3-10	$\beta_1 + \beta_2$ (+ DA1)	<ul style="list-style-type: none">- szívfrekvencia: emelkedik- kontraktilitás: fokozódik (inotrop hatása kisebb, mint az adrenaliné)- CO: emelkedik- SVR: csökken- PVR: emelkedhet
10 fölött	α (+ β + DA1)	<ul style="list-style-type: none">- SVR: emelkedik (vasoconstrictio)- PVR: emelkedik- RBF: csökken- szívfrekvencia: emelkedik- aritmogén- afterload: fokozódik \rightarrow- CO: csökkenhet

Dopamin (3.)

Indikációk:

- **Vesedózis:** 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$, a dopaminerg receptorokat izgatja, a mesenterialis erek vasodilatációját eredményezi, nő a veseperfusio és a vizelet kiválasztás?!?
 - **Indikációja:** hypovolaemiás shock.
- **Szívre ható dózis:** 3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$, főként a β -receptorokat izgatja, emeli a vérnyomást és a pulzusszámot, fokozódik a szívizom kontraktilitása.
 - **Indikációja:** cardiogén shock.
- **Erekre ható dózis:** 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$, α -receptor izgató hatás \rightarrow általános vasoconstrictio jön létre.
 - **Indikációja:** septicus shock.

Isoprenalin

- Az isoprenalin β_1 és β_2 -agonista hatású szer, nincs α -receptorra kifejtett hatása

PARAMÉTER	HATÁS/VÁLTOZÁS
SZÍVFREKVENCIA	Emelkedik
KONTRAKTILITÁS	Fokozódik
CARDIAC OUTPUT	Emelkedik → mechanizmusa: FVR: ↑, kontraktilitás: ↑, afterload: ↓ → SV: ↑
SZISZTÉMÁS VÉRNYOMÁS	Variábilis hatás, többnyire lényegesen csökken
SVR	Minden érterületen vasodilatatio jön létre → lényegesen csökken
PVR	Csökken

Isoprenalin (2.)

Indikációk:

- atropin refrakter **bradycardia**, a peacemaker kezelésig
- **alacsony cardiac output speciális esetei**
 - gyermekkor (fix stroke volumen)
 - kamrai aneurysma resectio utáni állapot (fix stroke volumen)
 - denervált szív (szívtranszplantatio utáni állapot)
- **pulmonalis hypertensio**, jobb kamra elégtelenség
- **III-fokú AV-block**, az idioventrikuláris ritmus gyorsítására
- **Status asthmaticus** kezelése

Adagolás: 50 µg/kg/perc

Egyéb, nem hemodinamikai hatás:

- potens bronchodilatátor, iv adott és inhalált formában egyaránt

Mellékhatások:

- hypotensio → szervi hypoperfusio → ischaemia → szervi dysfunctio
- tachycardia → diasztolés telődési idő csökken → myocardialis ischaemia
- aritmogén → CAVE: WPW-sy., preexcitatio
- steal jelenségek (coronariákon is)

Phosphodiesterase gátlók (PDE III-gátlók) (*amrinon, milrinon*)

- kémiaailag nem katekolaminok
- nem a sejtfelszíni adrenerg receptorokhoz kötődnek, hanem...
- az intracelluáris **cAMP bontásában szerepet játszó PDE III enzimét gátolják**,
 - Szívizom: pozitív inotrop
 - a vaszkuláris simaizom: vasodilatátor

PDE-gátlók (2.)

PARAMÉTER	HATÁS/VÁLTOZÁS
SZÍVFREKVENCIA	Lényegesen nem változik (magas dózisban kissé emelkedhet)
SZISZTÉMÁS VÉRNYOMÁS	Variábilis, de többnyire csökken (a kiindulási CO és SVR értéktől függ)
CARDIAC OUTPUT	Emelkedik
SVR	Csökken (vasodilatatio → afterload csökkenés)
PVR	Csökken (pulmonalis vasodilatatio) → jobb kamrai afterload csökkenés
PULMONÁLIS ÉKNYOMÁS	Csökken
MVO ₂	Nem változik vagy csökken (!!!) ← a CO emelkedést az afterload és kamrai falfeszülés csökkenés ellensúlyozza
DIASZTOLÉS RELAXÁCIÓ	Elősegíti (pozitív lusitrop hatás)

PDE-gátlók (3.)

Előnyös tulajdonságok:

- Legfontosabb: a myocardium **O₂-fogyasztása** nem emelkedik ← a szív utóterhelésének csökkentése
- a hatása nem függ a β -receptorok számától (CHF: **downregulatio**)
- a tachycardia / aritmogenitás rizikója kisebb
- katekolaminokkal **szinergizmus**
- pulmonális vasodilatator → **jobb szívfél elégtelenség** esetén is hatékony
- **pozitív lusitrop** hatás

Kedvezőtlen hatások:

- amrinon 72 órán túl **thrombocytopenia** (ez a hatás ritka ill. teljesen hiányzik a milrinonnál)
- jelentős **hypotensio**t kiváltó mellékhatásuk szinte mindig jelentkezik
- igen magas gózisban tachycardizál és fokozza a szívizom O₂-fogyasztását

Adagolás:

- amrinon: 0,75 -10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ iv.
- milrinon: telítő adag: 25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ 1-10 percen keresztül, amit 0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ fenntartó adag követ

Levosimendan

SIMDAX (2,5 mg/ml/5ml/a.)

- A levosimendan a myocardium kontraktilis apparátusának ún. Ca²⁺ érzékenyítő szereik közé sorolható:
- Ca²⁺ függő módon a Troponin-C-hez kötődik → fokozza a Ca²⁺-Troponin-C- kötődés erősségét. Stabilizálja a Ca²⁺-Troponin-C kötődését,
- Hatása a korai szisztolé fázisában a legkifejezettebb, mivel az intracelluláris Ca²⁺ koncentráció ekkor a legmagasabb (Legenyhőbb a hatása a diasztolé során ← ilyenkor a legalacsonyabb az ic. Ca²⁺ koncentráció).
- Gátolja a phosphodiesteráz-III aktivitását.

Levosimendan (2.)

PARAMÉTER	HATÁS/VÁLTOZÁS
SZÍVFREKVENCIA	Emelkedik
CARDIAC OUTPUT	Emelkedik
SVR/PVR	Csökken
ARTÉRIÁS KÖZÉPNYOMÁS	Lényegesen nem változik
PULMONÁLIS ÉKMYOMÁS	Lényegesen nem változik
MVO ₂	Lényegesen nem változik

Előnyei:

- nem emeli az intracelluláris Ca²⁺ koncentrációt
- Javíthatja az AHF kimenetelét

Indikációk:

- alacsony cardiac output-szindróma
- szívelégtelenség akut exacerbatioja → cAMP és ic. Ca²⁺-szint nem fokozódik → kevésbé aritmogén

Adagolás: 8-24 µg/kg/perc iv.





A klasszikus vazodilatátorok összefoglalása

	Na-nitroprussid	Nitroglicerín	Hydralazine	Trimethaphan
HR	++	+	+++	+
PRELOAD	--	---	0	--
AFTERLOAD	---	--	---	--
ICP	++	++	++	0
Hatáskezdet	1 perc	1perc	5 –10 perc	5 perc
Hatástartam	5 perc	5 perc	2-4 perc	10 perc
metabolizmus	Vérben, vesében	Vérben, májban	Májban	vérben
Bólus dózis	50 – 100 µg	50 - 100 µg	5 – 20 mg	-
Folyamatos dózis (µg/kg/perc)	0,5 - 10	0,5 - 10	0,25 - 1,5	10 - 100

A gyakorlatban legtöbbször alkalmazott vazodilatátorok

- Urapidil (Ebrantil)
- Egyéb α -receptor blockolók
- ACE gátlók / ARB
- Nitrátok /molsidonin
- Ca-antagonisták (DHP és non-DHP)

A Ca-antagonisták hatásainak összefoglalása

	<u>SZINUSZ- CSOMÓ</u>	<u>AV-CSOMÓ</u>	<u>KONTRAKTILITÁS (Myocardium)</u>	<u>PERIFÉRIÁS ARTÉRIÁK</u>	<u>KORONÁRIÁK</u>
<u><i>Nifedipin</i></u>	0	0	Depresszió (+)	Dilatáció (+ +)	Dilatáció (+ +)
<u><i>Nicardipin</i></u>	0	0	Depresszió (0/+)	Dilatáció (+ +)	Dilatáció (+ +)
<u><i>Nimodipin</i></u>	0	0	Depresszió (0/+)	Dilatáció (+ +)	Dilatáció (+ + +)
<u><i>Felodipin</i></u>	0	0	0	Dilatáció (+ + +)	Dilatáció (+ + +)
<u><i>Isradipin</i></u>	0	0	0	Dilatáció (+ + +)	Dilatáció (+)
<u><i>Amlodipin</i></u>	0	0	0	Dilatáció (+ + +)	Dilatáció (+)
<u><i>Lacidipin</i></u>	0	0	0	Dilatáció (+ + + +)	Dilatáció (+)
<u><i>Diltiazem</i></u>	Depresszió (+)	Depresszió (+)	Depresszió (+)	Dilatáció (+)	Dilatáció (+)
<u><i>Verapamil</i></u>	Depresszió (++)	Depresszió (+)	Depresszió (+)	Dilatáció (+)	Dilatáció (+ +)