

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ III–IV ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

П.Н. Павленко, О.М. Драпкина, И.Е. Сергеев, В.Т. Ивашкин
ГОУ ВПО 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Павел Николаевич Павленко pavlenkodex@yandex.ru

Цель исследования – оценка влияния ингаляционного оксида азота (NO) на течение легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК), перенесших инфаркт миокарда левого желудочка (ИМ ЛЖ).

Материалы и методы. Представлены результаты сравнительного нерандомизированного исследования, включавшего 45 больных (26 мужчин и 19 женщин в возрасте от 51 года до 98 лет) с ЛГ и ХСН III–IV ФК, перенесших ИМ ЛЖ. В ходе исследования больным проводили физикальное обследование и доплер-эхокардиографию, оценивали ФК ЛГ (выполнялся тест с шестиминутной ходьбой, определялась степень одышки по Borg).

Результаты. На фоне проводимой терапии симптоматика ХСН и ЛГ регрессировала в обеих группах пациентов.

Заключение. Установлено, что применение ингаляционного NO является безопасным методом лечения и способствует снижению среднего давления в легочной артерии у пациентов с ЛГ III–IV ФК и ХСН, перенесших ИМ. Методика осуществления ингаляций NO проста и удобна в использовании.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ингаляции оксида азота, сердечная недостаточность, лечение легочной гипертензии

EFFICACY AND SAFETY OF INHALED NITRIC OXIDE USE IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE III-IV FUNCTIONAL CLASS, SURVIVED LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS OF NON-RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY

P.N. Pavlenko, O.M. Drapkina, I.E. Sergeev, V.T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aim – assessment of the influence of inhaled nitric oxide (NO) on the course of pulmonary hypertension (PH) in patients with chronic heart failure (CHF) III–IV functional class (FC), myocardial infarction (MI).

Materials and methods. Results of comparative non-randomized study that included 45 patients (26 men and 19 women aged 51 to 98 years) with PH III–IV functional class, left ventricular myocardial infarction. In the study, patients underwent physical examination and Doppler echocardiography, and assessed FC LH (carried out with six-minute walking test, to determine the degree of dyspnea by Borg).

Results. Symptoms of CHF and PH regressed in both groups of patients against the background of the therapy.

Conclusion. It is established that the use of inhaled NO is a safe therapy and helps to reduce mean pulmonary arterial pressure (PAPmean) in patients with PH and CHF III–IV FC, myocardial infarction. The method of inhaled NO is simple and easy to use.

Key words: pulmonary hypertension, inhaled nitric oxide, heart failure, pulmonary hypertension treatment

Введение

В последние десятилетия установлена ключевая роль эндогенного оксида азота (NO) в многочисленных патофизиологических процессах, в том числе в местной регуляции тонуса сосудов [1]. В гладкомышечных клетках NO, активируя гуанилатциклазу и синтез циклического гуанозинмонофосфата, снижает внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} и вызывает расслабление сосудистой стенки [2]. Экзогенный NO, попадая в трахеобронхиальное дерево, проникает в сосудистую стенку и может вызвать аналогичный биологический эффект. Это послужило основанием для разработки нового метода регуляции легочной гемодинамики с помощью терапии ингаляционным NO, прежде всего для лечения легочной гипертензии (ЛГ) [3].

В настоящее время ингаляционный NO применяется для лечения различных заболеваний и состояний, в основе которых лежит формирование ЛГ. Исследования показали, что ингаляции NO увеличивают системную оксигенацию у новорожденных с гипоксемией, страдающих артериальной ЛГ [4]. Также было установлено, что ингаляционный NO уменьшает постнагрузку на правый желудочек и улучшает его сократительную функцию после трансплантации сердца [5]. В клинических исследованиях у пациентов с респираторным дистресс-синдромом взрослых, которые получали ингаляционный NO, были выявлены изолированная легочная вазодилатация и улучшение системной оксигенации [6]. Последующие рандомизированные клинические исследования подтвердили положительный эффект терапии ингаляционным NO в разных группах больных [7–10].

На этом фоне неясно выглядит ситуация, обусловленная ЛГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесших инфаркт миокарда (ИМ) левого желудочка (ЛЖ) [11]. Существующие в современной литературе данные по этому вопросу достаточно скудны.

Однако известно, что патогенез ЛГ, обусловленной ИМ ЛЖ, отличается от патогенеза ЛГ, вызванной другими причинами [12]. Из этого следует, что для данной категории пациентов нельзя автоматически переносить результаты клинических исследований, проведенных с участием больных, страдающих иными формами ЛГ [13].

Цель исследования — оценка влияния ингаляционного NO на течение ЛГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, перенесших ИМ ЛЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 45 пациентов (26 мужчин и 19 женщин в возрасте от 51 года до 98 лет) с ЛГ и ХСН III–IV ФК, перенесших ИМ ЛЖ. В ходе исследования больным проводили физикальное обследование и доплер-эхокардиографию (ДЭхоКГ), оценивали

ФК ЛГ (выполнялся тест с шестиминутной ходьбой — ТШХ, определялась степень одышки по Borg).

Критерии включения: пациенты с ЛГ и ХСН III–IV ФК, перенесшие ИМ ЛЖ давностью > 1 мес, обоюбого пола, возраст — от 40 до 98 лет, значение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) > 25 мм рт. ст. в покое [13].

Критерии исключения: нестабильная стенокардия, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии, развитие побочных эффектов или непереносимости в результате применения ингаляционного NO.

Неинвазивная оценка гемодинамики осуществлялась методом ДЭхоКГ на ультразвуковом анализаторе Sequoia 512 Acuson (Siemens, США). Систолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ) и ударному объему (УО). Измерение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводилось из парастернальной позиции, при этом оценивалась выраженность струи регургитации на трикуспидальном клапане. Диастолическое давление в легочной артерии (ДДЛА) измерялось и оценивалось в проекции выносящего тракта правого желудочка. СрДЛА вычисляли по формуле $СрДЛА = (СДЛА + 2 \times ДДЛА) / 3$ [14]. От метода измерения СрДЛА по формуле Kitabatake: $Log(PAP_{mean}) = -2,8 \times (AT/ET) + 2,4$ (где AT — время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, ET — время выброса) — решено было отказаться по причине слабой корреляции данных этого метода с результатами, полученными при катетеризации сердца [15].

Всем больным был выполнен ТШХ, дистанция которого, по данным литературы, обратно коррелирует с ФК ЛГ [16]. Тест дополнялся оценкой степени одышки по Borg [13].

Также всем пациентам проводили острый вазореактивный тест (ОВТ), представляющий подачу воздушной смеси NO с однократным повышением концентрации газа от 5 до 40 ppm и контролем показателей СрДЛА в начале и в конце теста. ОВТ считается положительным, если СрДЛА снижается на 10 мм рт. ст. и более, отрицательным — если снижения СрДЛА более чем на 10 мм рт. ст. не отмечается [17].

У больных основной группы в динамике оценивали ФК ЛГ. Только в основной группе проводились ингаляции NO. Динамику состояния и ФК ЛГ оценивали на 5-е и 21-е сутки исследования.

Критерии формирования основной группы: отрицательный ОВТ, СрДЛА > 25 мм рт. ст. в покое, ЛГ III–IV ФК, оценка ФК ЛГ (ТШХ, степень одышки по Borg) в динамике, проведение ингаляций NO.

Критерии формирования контрольной группы: отрицательный ОВТ, СрДЛА > 25 мм рт. ст. в покое, ЛГ III–IV ФК, отсутствие оценки ФК ЛГ в динамике, отсутствие ингаляций NO.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие. Протокол исследования и информированное согласие проводились через локальный Этический комитет.

Основную группу составили 25 (100%) пациентов (средний возраст – $73,8 \pm 12$ лет, 48% мужчин и 52% женщин, 24% больных с IV, 76% – с III ФК ЛГ) с установленной по данным ДЭхоКГ ЛГ, имевших отрицательный результат по данным ОВТ и получавших базисную терапию и терапию ингаляционным NO. Все 25 больных перенесли от 1 до 3 (в среднем – $1,44 \pm 0,917$) ИМ ЛЖ. У 8% пациентов сроки ИМ анамнестически установить не удалось, диагноз был поставлен на основании данных ДЭхоКГ; 64% пациентов перенесли 1, 20% – 2, 8% – 3 ИМ. Больные основной группы были поделены на 2 подгруппы: I подгруппа – 6 (24%) пациентов с IV ФК ЛГ (дистанция в ТШХ – до 150 м), II подгруппа – 19 (76%) пациентов с III ФК ЛГ (дистанция в ТШХ – 151–300 м).

В контрольную группу вошли 20 (100%) больных (средний возраст – $73,4 \pm 9,9$ года, 70% мужчин и 30% женщин) с установленной по данным ДЭхоКГ ЛГ, имевших отрицательный результат по данным ОВТ и получавших только базисную терапию. Данная группа включала по 10 (50 и 50%) пациентов с IV и III ФК ЛГ. Все 20 больных контрольной группы перенесли от 1 до 3 (в среднем – $1,50 \pm 0,688$) ИМ ЛЖ. У 15% пациентов сроки ИМ анамнестически установить не удалось, диагноз был поставлен на основании данных ДЭхоКГ. 45% больных перенесли 1, 30% – 2, 10% – 3 ИМ.

Терапия пациентов с ЛГ осуществлялась согласно протоколу, разработанному Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом пульмонологов – European Society of Cardiology / European Respiratory Society Guidelines [13, 17] (рис. 1).

Больные основной и контрольной групп в зависимости от тяжести состояния получали базисную терапию (антиагреганты, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, O_2 , нитраты, ИАПФ, β -блокаторы)

в различной комбинации. Пациентам основной группы, наряду с базисной терапией, проводили курс ингаляций NO, состоящий из 5 сеансов (1 сеанс в день). Продолжительность каждого сеанса составляла 20 мин. NO подавался через дыхательную маску с возрастающей концентрацией газа от 10 до 40 ppm с интервалом в 5 мин. В течение всего сеанса ингаляции непрерывно оценивались общее состояние, артериальное давление, частота сердечных сокращений и сатурация венозной крови.

Сертифицированная газовая смесь NO + N_2 (концентрация NO – 1080 ± 50 ppm) поступала из баллона объемом 10 л («Линде Газ Рус», Россия) в анализатор Pulmonox mini (INO Therapeutics GmbH, Австрия). Данный прибор способен определять концентрацию NO и токсичного метаболита NO_2 во вдыхаемой газовой смеси. На протяжении ингаляций максимальная концентрация NO_2 не превышала пороговый уровень и составляла до 1,5 ppm. Далее в необходимой концентрации NO подавался в систему вентиляции ViPAP Vision (Respironics, Inc, США), которая в режиме пропорциональной поддерживающей вентиляции (PAV/T) осуществляла подачу воздушной смеси NO в дыхательный контур к пациенту (рис. 2). В режиме PAV/T аппарат реагирует на усилие больного, предоставляя пациенту возможность самому определить, когда начать и закончить дыхательный цикл. В зависимости от этого происходит изменение потока и давления воздушной смеси при вдохе больного.

С целью оценки эффективности проводимой терапии всем пациентам до начала лечения и на 21-е сутки проводили ДЭхоКГ с оценкой СрДЛА, СДЛА, ДДЛА, ФВ и УО ЛЖ. Больным основной группы ДЭхоКГ выполнялась еще на 5-е сутки (после завершения курса ингаляций NO). ТШХ и оценку степени одышки по Borg проводили только в основной группе в начале, на 5-е и 21-е сутки наблюдения.

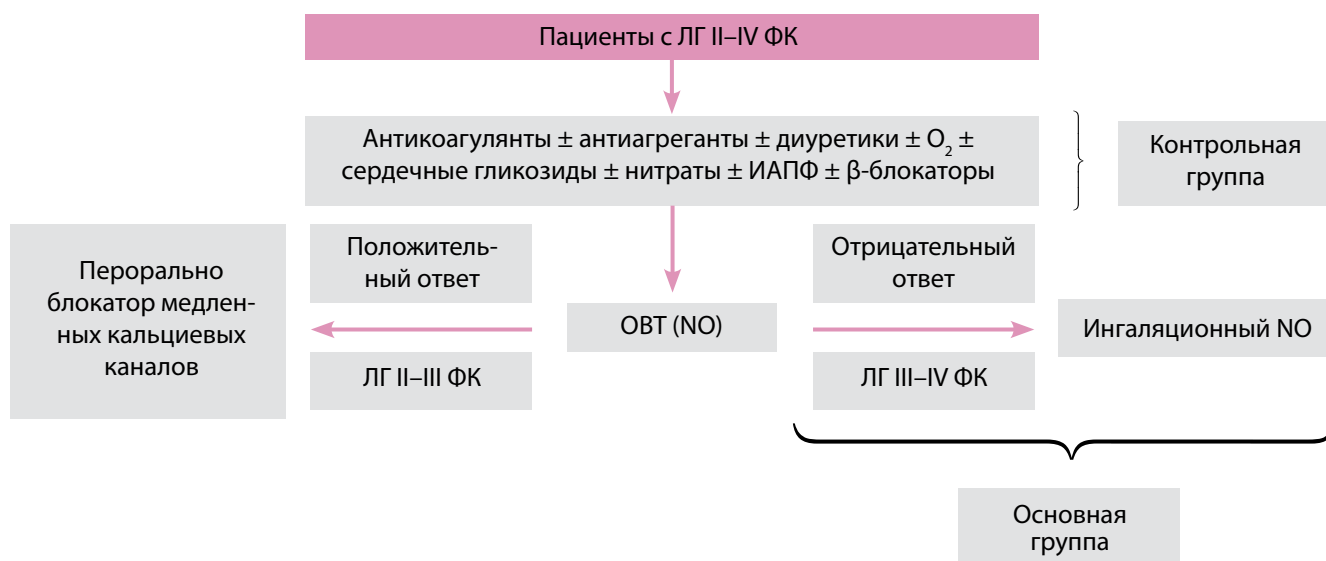


Рис. 1. Протокол лечения
(ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента)



Рис. 2. Методика проведения ингаляций NO

Оценка безопасности терапии ингаляционным NO проводилась на основании клинических данных и результатов ДЭхоКГ.

Систематизацию и статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета электронных таблиц Microsoft Excel, статистические расчеты – с применением пакета SPSS 15.0 для персонального компьютера. Применяли такие параметрические и непараметрические статистические методы, как описательная статистика, вычисление средних и стандартных ошибок, дисперсионный анализ с повторными измерениями, тест Уилкоксона (Wilcoxon) – при наличии дихотомических переменных, тест Фридмана (Friedman) для > 2 зависимых выборок. Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Фишера. За уровень значимости статистических показателей принят $p < 0,05$. Динамика показателей в ходе исследования рассчитывалась по формуле $\lambda X = |X_1 - X_2|/X_1 \times 100\%$, где X_1, X_2 – показатели до и после исследования.

Результаты

Общее состояние пациентов основной и контрольной групп варьировало от средней тяжести до тяжелого. Клиническая картина была обусловлена бивентрикулярной сердечной недостаточностью, проявлявшейся одышкой при различных степенях физической нагрузки, приступами удушья в ночное время, влажными хрипами над легкими, отечным синдромом, гепатомегалией, набуханием шейных вен. Клинические признаки

ЛГ выражались в наличии акцента II тона над легочной артерией и шума Грехема Стилла.

На фоне проводимой терапии симптоматика сердечной недостаточности и ЛГ регрессировала в обеих группах. Количественной оценки симптомов не проводилось.

С учетом данных ТШХ в I подгруппе на фоне проводимой ингаляционной терапии NO на 5-е сутки исследования у 5 больных отмечено снижение ФК ЛГ с IV до III, у 1 пациента ФК ЛГ остался прежним. На 21-е сутки исследования у 1 больного ФК ЛГ снизился до II, у 4 – остался равным III, а у 1 – IV ФК ЛГ.

На фоне терапии ингаляционным NO во II подгруппе пациентов с изначально III ФК ЛГ на 5-е сутки наблюдения в 8 (42,1%) случаях зафиксировано его снижение до II ФК, у 11 (57,9%) больных ФК ЛГ остался прежним. На 21-е сутки лечения число пациентов со II ФК ЛГ увеличилось до 12 (63,2%). Всего в основной группе снижения ФК ЛГ удалось добиться у 17 (68%) больных. Оценку ФК ЛГ в контрольной группе не проводили.

Пациентам, получавшим ингаляционный NO, проводился ТШХ (рис. 3). В данной группе больных на фоне проводимой терапии зарегистрировано значимое ($p < 0,001$) увеличение дистанции. Так, среднее значение пройденного расстояния у пациентов I подгруппы до назначения ингаляций NO составило $94,4 \pm 40$ м, после завершения курса ингаляций (5-е сутки исследования) наблюдалось увеличение дистанции до $173,5 \pm 33,6$, а на 21-е сутки – до $232,67 \pm 24,67$ м.

Изменение среднего значения дистанции ТШХ у больных II подгруппы было столь же значимым ($p < 0,001$), но менее выраженным. До ингаляций NO дистанция равнялась $218,84 \pm 52,21$ м. Среднее значение пройденного расстояния после завершения ингаляций NO (5-е сутки исследования) составило $262,26 \pm 34,12$, а на 21-е сутки – $292,89 \pm 47,05$ м.

В ходе проведения ТШХ оценивалась степень одышки по Borg (рис. 4). Зафиксировано достоверное ($p < 0,001$) снижение среднего значения степени одышки по Borg в I подгруппе больных. До ингаляций

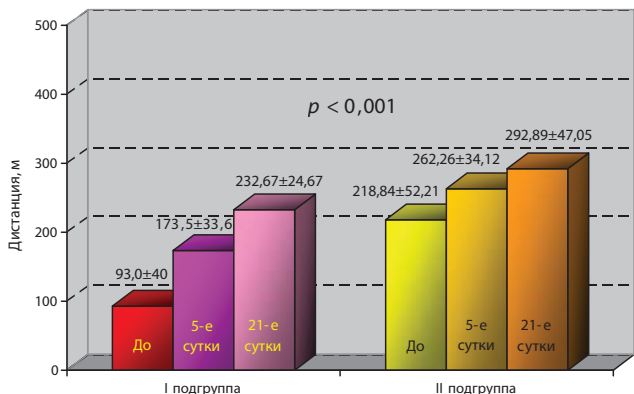


Рис. 3. Дистанция ТШХ в основной группе в динамике

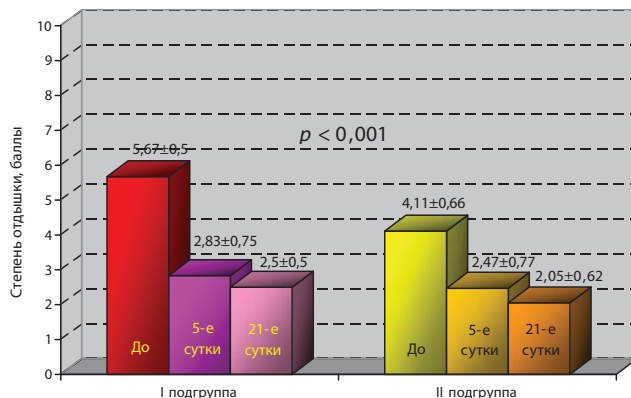


Рис. 4. Оценка степени одышки по Borg в основной группе в динамике

среднее значение степени одышки равнялось $5,67 \pm 0,52$ балла (очень тяжелая – тяжелая), после завершения курса ингаляций (на 5-е сутки исследования) – $2,83 \pm 0,75$ (умеренная – слабая), а на 21-е сутки – $2,5 \pm 0,55$ балла (умеренная – слабая).

Снижение среднего значения степени одышки по Borg у пациентов II подгруппы имело значимо ($p < 0,001$) менее выраженный характер. До ингаляций NO ее значение составляло $4,11 \pm 0,66$ балла (тяжелая – менее тяжелая), после завершения курса ингаляций NO (на 5-е сутки исследования) – $2,47 \pm 0,77$ (умеренная – слабая), а на 21-е сутки – $2,05 \pm 0,62$ балла (умеренная – слабая).

Среди инструментальных методов наибольшее значение имели результаты ДЭхоКГ, позволившие оценить гемодинамику малого круга кровообращения неинвазивным способом.

Снижение показателей давления в системе легочной артерии у больных с ЛГ IV ФК, получавших ингаляции NO, на 21-е сутки исследования носило более выраженный характер, чем у пациентов в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1. Изменение данных ДЭхоКГ в основной и контрольной группах пациентов с IV ФК ЛГ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
λСрДЛА, мм рт. ст.	$16,76 \pm 3,23$ ($p < 0,001$)	$7,1 \pm 1,21$ ($p < 0,001$)	$< 0,01$
λСДЛА, мм рт. ст.	$22,83 \pm 5,63$ ($p < 0,001$)	$4,1 \pm 1,16$ ($p < 0,001$)	$< 0,05$
λДДЛА, мм рт. ст.	$14,38 \pm 2,93$ ($p < 0,001$)	$4,1 \pm 1,2$ ($p < 0,01$)	$< 0,001$
λФВ ЛЖ, %	$9,3 \pm 3,12$ ($p = 0,05$)	$4,74 \pm 2,05$ ($p < 0,05$)	$< 0,01$

СрДЛА значимо ($p < 0,01$) больше снизилось в основной группе – на $16,76 \pm 3,23$ ($35,13 \pm 2,88\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$), чем в группе контроля – на $7,1 \pm 1,21$ ($16,39 \pm 4,24\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$).

При сравнении результатов измерения СДЛА наблюдается значимое ($p < 0,05$) снижение данного показателя в обеих группах. Необходимо отметить, что уменьшение СДЛА в большей степени имело место у пациентов с ингаляционным NO – снижение на $22,83 \pm 5,63$ ($32,83 \pm 3,59\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$) по сравнению с уменьшением на $4,1 \pm 1,16$ ($17,89 \pm 8,30\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$) – в группе контроля.

В ходе сравнительной оценки в основной и контрольной группах установлено, что ДДЛА больше снизилось у больных, получавших NO, – на $14,38 \pm 2,93$ ($37,19 \pm 4,58\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$). В контрольной группе снижение ДДЛА составило $4,1 \pm 1,2$ ($13,33 \pm 7,88\%$) мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Зарегистрировано значимое ($p < 0,01$) увеличение ФВ ЛЖ в обеих группах, однако в основной группе оно было более выраженным – $9,3 \pm 3,12\%$ ($25,34 \pm 4,98\%$), $p = 0,05$, чем в контрольной группе – $4,74 \pm 2,05\%$ ($13,46 \pm 2,81\%$), $p < 0,05$.

В основной и контрольной группах больных с ЛГ III ФК на 21-е сутки исследования наблюдались сходные тенденции в динамике показателей ДЭхоКГ, так же как и при сравнении данных в основной и контрольной группах пациентов с ЛГ IV ФК (табл. 2).

Таблица 2. Изменение данных ДЭхоКГ в основной и контрольной группах пациентов с III ФК ЛГ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
λСрДЛА, мм рт. ст.	$14,35 \pm 2,12$ ($p < 0,001$)	$4,01 \pm 2,13$ ($p < 0,05$)	$< 0,05$
λСДЛА, мм рт. ст.	$21,36 \pm 1,18$ ($p < 0,001$)	$7,11 \pm 1,62$ ($p < 0,001$)	$< 0,001$
λДДЛА, мм рт. ст.	$9,86 \pm 1,56$ ($p < 0,001$)	$2,5 \pm 0,84$ ($p < 0,001$)	$< 0,001$
λФВ ЛЖ, %	$7,35 \pm 2,04$ ($p < 0,001$)	$5,02 \pm 1,04$ ($p < 0,05$)	$< 0,05$

Снижение СрДЛА было значимым ($p < 0,05$) и более выраженным у пациентов, получавших NO, – на $14,35 \pm 2,12$ ($36,91 \pm 8,42\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$). В контрольной группе СрДЛА снизилось на $4,01 \pm 2,13$ ($12,65 \pm 8,32\%$) мм рт. ст. ($p < 0,05$).

СДЛА больше снизилось в группе NO – на $21,36 \pm 1,18$ ($36,66 \pm 4,18\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$), чем в контрольной группе – на $7,11 \pm 1,62$ ($12,54 \pm 5,97\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$). ДДЛА также больше снизилось в группе NO – на $9,86 \pm 1,56$ ($34,83 \pm 3,19\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$) по сравнению с данным показателем в группе контроля – уменьшение на $2,5 \pm 0,84$ ($10,28 \pm 5,08\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Отмечено значимое ($p < 0,05$) увеличение ФВ ЛЖ в обеих группах, однако в группе NO оно было более выраженным – $7,35 \pm 2,04\%$ ($19,74 \pm 5,45\%$), $p < 0,001$, чем в контрольной группе – $5,02 \pm 1,04\%$ ($11,06 \pm 5,80\%$), $p < 0,05$.

На рис. 5 и 6 представлена динамика показателей СрДЛА, СДЛА, ДДЛА и ФВ ЛЖ в I и II подгруппах пациентов на фоне терапии ингаляционным NO.

При проведении ингаляционной терапии NO зафиксировано значимо ($p < 0,001$) большее изменение (уменьшение) показателей вазоконстрикции (СрДЛА, СДЛА, ДДЛА). ФВ ЛЖ достоверно ($p = 0,05$ – IV ФК, $p < 0,001$ – III ФК) изменялась (увеличивалась) в меньшей степени. УО в обеих подгруппах достоверно не менялся ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что какой-либо корреляционной взаимосвязи показателей давления в легочной артерии с насосной функцией сердца не выявлено.

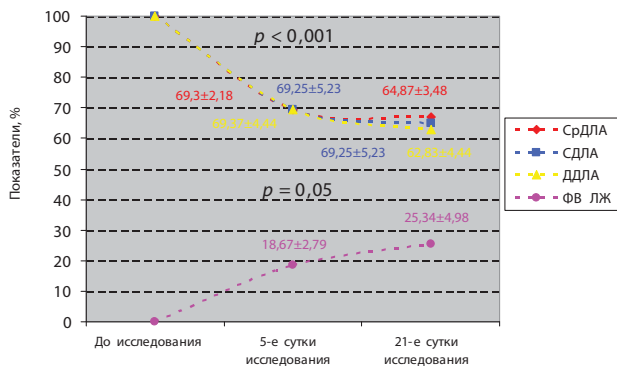


Рис. 5. Динамика показателей СрДЛА, СДЛА, ДДЛА, ФВ ЛЖ в I подгруппе пациентов на фоне терапии NO

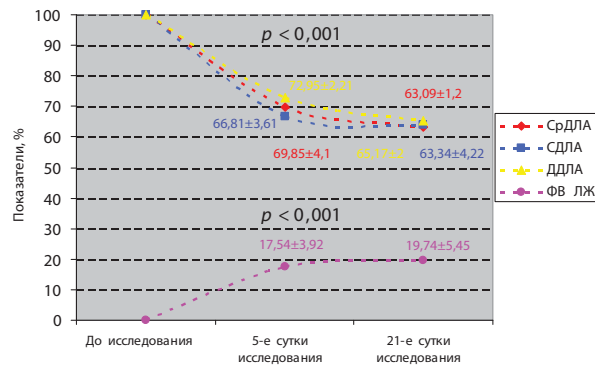


Рис. 6. Динамика показателей СрДЛА, СДЛА, ДДЛА, ФВ ЛЖ во II подгруппе пациентов на фоне терапии NO

Обсуждение

Патогенетическое обоснование применения ингаляционного NO. В формировании ЛГ у пациентов с ХСН, перенесших ИМ ЛЖ, принимают участие 2 компонента (рис. 7).



Рис. 7. Механизм развития ЛГ у пациентов, перенесших ИМ ЛЖ

Первым компонентом служит гиперволемию малого круга кровообращения (перегрузка объемом с развитием посткапиллярной ЛГ) как следствие снижения сократительной активности миокарда ЛЖ, выражающейся в уменьшении ФВ и УО ЛЖ. Гиперволемию преобладает на ранних стадиях развития ЛГ.

При прогрессировании ЛГ присоединяется второй компонент – вазоконстрикция легочных артериол (рефлекс Китаева), проявляющийся в виде роста СрДЛА, СДЛА и ДДЛА.

Диуретики (входящие в состав базисной терапии ЛГ) могут уменьшать гиперволемию малого круга кровообращения, увеличивая ФВ и УО и снижая конечно-диастолический объем и конечно-диастолическое давление. Ингаляционное применение NO как метод специфической терапии ЛГ способствует уменьшению вазоконстрикции ЛГ, что выражается в снижении СрДЛА, СДЛА и ДДЛА.

Таким образом, на основании приведенных данных можно утверждать о выраженном действии ин-

галяционного NO на внутрилегочную гемодинамику. Молекула NO, по-видимому, воздействует на вазоспазм, который служит одним из компонентов в формировании ЛГ. Вследствие этого снижаются уровни СрДЛА, СДЛА и ДДЛА и уменьшается проявление ЛГ.

Ограничения и противопоказания к применению ингаляционного NO. Несмотря на положительный эффект от лечения ингаляционным NO, его применение имеет ряд ограничений и противопоказаний. К таким противопоказаниям относят изолированную ЛЖ-недостаточность и отек легких. В ряде случаев противопоказанием служит конституционно обусловленное снижение активности или полное отсутствие HbFe³⁺-редуктазы (метгемоглобинредуктаза), так как это может повлечь за собой развитие метгемоглобинемии.

Ограничением в использовании ингаляционного NO является отсутствие сертифицированного газа и аппаратуры, обеспечивающей дозирование и мониторинг концентраций NO и NO₂ в дыхательном контуре.

По данным литературы [3], применение ингаляционного NO может сопровождаться такими побочными эффектами, как образование токсичного метаболита NO₂ выше предельно допустимой концентрации (2–5 ppm), образование метгемоглобина и токсическое действие высоких концентраций NO. Все побочные эффекты ингаляционного NO сводятся к повреждению биологических мембран и сурфактантной системы легких, что вызывает развитие их токсического отека и прогрессирование дыхательной недостаточности.

Следует отметить, что в нашем исследовании при применении ингаляционного NO побочных эффектов (нарастание одышки, острая ЛЖ-недостаточность и др.), в том числе указанных выше, не зарегистрировано. Этому также способствовало использование сертифицированной аппаратуры и газовой смеси. Необходимо учесть, что в исследовании не принимали участие пациенты с изолированной

ЛЖ-недостаточностью и метгемоглобинемией, а концентрация NO_2 не превышала предельно допустимых значений.

Заключение

Таким образом, применение ингаляционного NO является безопасным методом лечения и способствует снижению СрДЛА у пациентов с ЛГ III–IV ФК и ХСН, перенесших ИМ ЛЖ. Методика осуществления ингаляций NO проста и удобна в использовании.

Несмотря на то что ЛГ по-прежнему остается большой проблемой клинической медицины, современные лекарственные средства и совершенствование диагностических и терапевтических технологий позволяют надеяться на лучшее. Как справедливо отмечают редакторы «Международного журнала клинической практики» (International Journal of Clinical Practice), ежегодно специально посвящающие ЛГ целую серию публикаций, ЛГ больше не является заболеванием, при котором врач бессилён [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. 2-е издание. М.: гэотар-Медиа, 2011.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии 2000;4(3):16–21.
3. Шумаков В.И., Козлов И.А., Попцов В.Н. Ингаляционная окись азота в сердечной и сосудистой хирургии. М., 2000.
4. Kim G. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. Korean J Pediatr 2010;53(6):688–93.
5. Ardehali A., Hughes K., Sadeghi A., et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. Transplantation 2001;72:638–41.
6. Busch T., Bercker S., Laudi S., et al. Inhaled nitric oxide for rescue treatment of refractory hypoxemia in ARDS patients. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2008;43(11–12):778–83.
7. Kinsella J., Cutter G., Walsh W., et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. N Engl J Med 2006;355:354–64.
8. Creagh-Brown B.C., Griffiths M.J., Evans T.W. Bench-to bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. Crit Care 2009;13(3):221.
9. Paradise W., Vesper B., Goel A., et al. Nitric oxide: perspectives and emerging studies of a well known cytotoxin. Int J Mol Sci 2010;11(7):2715–45.
10. Inglessis I., Shin J., Lepore J., et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. J Am Coll Cardiol 2004;44:793–8.
11. Hemnes A., Champion H. Right heart function and haemodynamics in pulmonary hypertension. Int J Clin Pract Suppl 2008;(160):11–9.
12. O'Callaghan D., McNeil K. Pulmonary hypertension and left heart disease: emerging concepts and treatment strategies. Int J Clin Pract Suppl 2008;(160):29–31.
13. Galie N., Hoeper M., Humbert M., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30(20):2493–537.
14. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of medical physiology. 10th ed. Saunders Elsevier, 2000.
15. Chemla D., Castelain V., Hervé P., et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2002;20:1314–31.
16. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111–7.
17. Galie N., Seeger W., Naeije R., et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(12 Suppl S):81–8.
18. Gombert-Maitland M., Gaine S. The evolving epidemiology of pulmonary arterial hypertension. Int J Clin Pract Suppl 2009;(161):1–3.