

ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.225.2.03:616.12-008.64-089.843].015.4

Баутин А.Е., Яковлев А.С., Ташханов Д.М., Даценко С.В., Маричев А.О., Попов М.А., Федотов П.А.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ ИЛОПРОСТА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТАМ С ВЫРАЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, 197341, г. Санкт-Петербург

Цель. Изучить особенности воздействия ингаляционной формы илопроста на системную и внутрилегочную гемодинамику пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). *Материал и методы.* Материалом для исследования послужили результаты 47 тестов на обратимость легочной гипертензии (ЛГ) у 39 кандидатов на трансплантацию сердца (ТС). Средний возраст реципиентов составил $48,9 \pm 8,1$ года, причиной сердечной недостаточности была ишемическая (у 17) или дилатационная (у 22) кардиомиопатия. Фракция выброса ЛЖ в среднем составляла $24,1 \pm 8,3\%$. У всех пациентов отмечалась ЛГ с легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) более 2,5 ед. Вуда. Показатели гемодинамики оценивали исходно и через 15 мин после окончания ингаляции илопроста (Вентавис, фирма Bayer). *Результаты.* Илопрост вызывал достоверное снижение ДЛА_{ср}: с $36,8 \pm 8,5$ до $29,9 \pm 9,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Наблюдали достоверное снижение ЛСС с $4,5 \pm 1,6$ до 3 ± 1 ед. Вуда ($p < 0,001$). Снижение ЛСС более чем на 20% отмечено в 34 (72,3%) случаях. Ингаляция илопроста оказывала выраженное влияние на большой круг кровообращения. Отмечено снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) с 1820 ± 527 до 1423 ± 427 дин·см⁻⁵ ($p < 0,001$), увеличение индекса ударного объема (ИУО) с $26,1 \pm 8,7$ до $30,5 \pm 9,5$ мл/м² ($p < 0,001$), а также уменьшение ДЗЛК с $20,6 \pm 5,9$ до $18,4 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p = 0,016$). Исследование показало, что системные эффекты ингаляции илопроста у пациентов с дисфункцией ЛЖ были связаны с низким минутным объемом кровообращения. Обнаружена достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,63$) между снижением ОПСС и исходным сердечным индексом. *Выводы.* У пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ ингаляция илопроста вызывает достоверные изменения системной гемодинамики, которые создают благоприятные условия для функционирования пораженного ЛЖ, что проявляется снижением ДЗЛК и ростом производительности сердца.

Ключевые слова: илопрост; легочная гипертензия; сердечная недостаточность.

Для цитирования: Анестезиология и реаниматология. 2015; 60(2): 4-7.

SPECIFICS OF INHALED ILOPROST PHARMACODYNAMICS IN PATIENTS WITH SEVERE LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION

Bautin A.E., Iakovlev A.S., Tashkhanov D.M., Datsenko S.V., Marichev A.O., Popov M.A., Fedotov P.A.

Almazov Federal Medical Research Centre

Purpose: To determine the specifics of inhaled iloprost effect on pulmonary and systemic hemodynamics in patients with pulmonary hypertension (PH) associated with left ventricular systolic dysfunction. *Materials and Methods:* 47 vasoreactivity tests (VRT) with 20 micrograms inhaled iloprost (Ventavis, Bayer) were performed in 39 candidates on heart transplantation. All patients had heart failure III-IV NYHA and PH with pulmonary vascular resistance (PVR) more than 2.5 Wood units. Hemodynamic parameters were evaluated at baseline and 15 minutes after inhalation of iloprost. *Results:* Iloprost significant decreased PAPmean: from 36.8 ± 8.5 mm Hg to 29.9 ± 9.4 mm Hg ($p < 0.001$). There was a significant decrease in PVR: from 4.5 ± 1.6 Wood units to 3 ± 1 Wood units ($p < 0.001$). PVR dropped more than 20% in 34 cases (72.3%). Iloprost inhalation caused significant changes in systemic hemodynamic. There were decrease in systemic vascular resistance (SVR) from 1820 ± 527 dynes·sec·cm⁻⁵ to 1423 ± 427 dynes·sec·cm⁻⁵ ($p < 0.001$), increase in stroke volume index (SVI) from 26.1 ± 8.7 ml/m² to 30.5 ± 9.5 ml/m² ($p < 0.001$) and decrease in PCWP from 20.6 ± 5.9 mm Hg to 18.4 ± 6.6 mm Hg. ($p = 0.016$) We found significant negative correlation between systemic effects of iloprost and initial cardiac index ($r = -0.63$). *Conclusions:* Inhaled iloprost caused significant changes in systemic hemodynamic when was used in patients with severe LV systolic dysfunction. Favorable changes in the left ventricle preload and afterload naturally increased its performance and decreased PCWP.

Key words: iloprost, pulmonary hypertension, heart failure

Citation: Anesteziologiya i reanimatologiya. 2015; 60(2): 4-7.

Введение. Повышение давления в малом круге кровообращения закономерно сопровождается систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ). Главной причиной этого считается увеличение конечно-диастолического дав-

ления с развитием левопредсердной и легочной венозной гипертензии. По мере прогрессирования сердечной недостаточности дополнительно к описанному посткапиллярному пассивному компоненту развивается активный артериальный. Сегодня считается, что основная причина постепенного увеличения сопротивления малого круга кроется в дисфункции эндотелия, приводящей, в частности, к снижению продукции эндогенного оксида азота и росту активности эндотелина I [1]. До определенного

Информация для контакта:

Баутин Андрей Евгеньевич

Correspondence to:

Bautin Andrey, e-mail: abautin@mail.ru

времени артериальный вазоспазм остается обратимым и разрешается при коррекции левожелудочковой недостаточности. Однако постепенно развивающиеся пролиферация интимы и гипертрофия меди трансформируют функциональный характер прекапиллярной гипертензии в морфологический, делая ее необратимой [1].

В соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов [2] повышение давления в малом круге кровообращения при систолической дисфункции ЛЖ относится ко 2-му типу легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с патологией левых отделов сердца. В настоящее время установлено, что ЛГ значительно утяжеляет течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) и является независимым фактором риска экстренных госпитализаций и летальности [1]. Кроме того, у пациентов с ХСН повышенное давление в малом круге является предиктором неблагоприятного периоперационного течения как кардиохирургических вмешательств, так и операций, выполняемых на других органах [1].

Методы коррекции посткапиллярной пассивной ЛГ при систолической дисфункции ЛЖ хорошо известны и утверждены в международных и национальных руководствах. Эти подходы направлены на снижение преднагрузки ЛЖ и предполагают применение диуретиков, ингибиторов АПФ, венозных вазодилататоров. В меньшей степени разработаны аспекты коррекции ЛГ на стадии формирования активного артериального компонента, в частности вопросы возможности применения вазодилататоров малого круга у пациентов с ХСН. В Рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ Европейского общества кардиологов [2] указывается, что эти препараты не показаны пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ (класс рекомендаций IIIС). Подобное ограничение связано с отрицательными результатами многоцентровых рандомизированных исследований эффективности простаноидов [3], антагонистов эндотелиновых рецепторов [4] и ингибиторов фосфодиэстеразы V типа [5] при лечении ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца. Патфизиологическим обоснованием опасности применения вазодилататоров малого круга у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ считается положение о том, что эти препараты, снижая сопротивление сосудистого русла легких, увеличивают объемную нагрузку на поврежденный ЛЖ, чем провоцируют декомпенсацию сердечной недостаточности [6].

Вследствие того, что вазодилататоры малого круга различаются по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, а гемодинамические профили пациентов с ХСН также достаточно разнообразны, активный поиск возможных подходов к применению препаратов этой группы при ЛГ, связанной с дисфункцией ЛЖ, продолжается. Дальнейшее развитие этого направления требует детального изучения изменений внутрилегочной и системной гемодинамики под воздействием вазодилататоров. Как вариант подобных исследований можно рассматривать тесты на обратимость ЛГ, выполняемые у кандидатов на трансплантацию сердца (ТС).

В Руководстве международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) по критериям отбора кандидатов на ТС (2006) катетеризация правых камер сердца рекомендуется всем потенциальным реципиентам (класс рекомендаций IC) [7]. Целью исследования является обнаружение ЛГ и повышенного легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). В случае выявления признаков активной прекапиллярной ЛГ для определения ее фиксированного характера рекомендуется проведение теста на обратимость. Согласно указанному Руководству, тест на обратимость ЛГ должен выполняться, если систолическое

Изменения показателей гемодинамики малого круга кровообращения на фоне ингаляции илопроста ($n = 47$, $M \pm \delta$)

Показатель	Исходно	После ингаляции илопроста	<i>t</i> -тест для связанных выборок
ДЛА _{ср}	36,8 ± 8,5	29,9 ± 9,4	$p < 0,001$
ДЗЛК	} мм рт. ст.	18,4 ± 6,6	$p = 0,016$
ТПГ			
ЛСС, ед. Вуда	4,5 ± 1,6	3 ± 1	$p < 0,001$

давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}) ≥ 50 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда или транспульмональный градиент (ТПГ) ≥ 15 мм рт. ст. (класс рекомендаций IC). На территории Российской Федерации среди вазодилататоров малого круга, разрешенных к применению при ЛГ, для выполнения теста могут использоваться оксид азота и ингаляционная форма илопроста (вентавис).

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей воздействия ингаляционной формы илопроста на системную и внутрилегочную гемодинамику пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ.

Материал и методы. Материалом для настоящего исследования послужили результаты 47 последовательно выполненных тестов на обратимость ЛГ у 39 кандидатов на ТС. Средний возраст реципиентов составил 48,9 ± 8,1 года, среди них было 10 женщин и 29 мужчин. Во всех наблюдениях отмечалась сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, причиной которой была ишемическая (у 17) или дилатационная (у 22) кардиомиопатия. Фракция выброса ЛЖ в среднем составляла 24,1 ± 8,3%. 9 (19,1%) пациентов нуждались в инфузии дофамина (4) или добутамина (5) в дозах от 2,5 до 7 мкг/кг/мин.

В соответствии с внутренним протоколом, принятым в «ФМИЦ им В.А. Алмазова», показанием для выполнения теста на обратимость была ЛГ (ДЛА_{ср} ≥ 25 мм рт. ст.) с ЛСС более 2,5 ед. Вуда. Процедуры выполнялись в условиях ОАРИТ, в двух наблюдениях из-за технических затруднений в достижении катетером Swan–Ganz положения заклинивания исследования были перенесены в рентгеноэндоваскулярную операционную. Тесты на обратимость ЛГ выполнялись при сохраненном сознании и спонтанном дыхании атмосферным воздухом, седативные препараты и анальгетики не применялись. Последовательно выполняли катетеризацию правой лучевой артерии для инвазивного мониторинга АД и забора крови из правой внутренней яремной вены для установки катетера Swan–Ganz. Мониторное наблюдение, манометрия и расчет показателей центральной гемодинамики осуществляли с помощью системы Datex Ohmeda S/5 (GE Healthcare, США). Для измерения сердечного выброса использовали метод препульмональной термодилуции, при наличии у пациентов недостаточности трикуспидального клапана более II ст. применяли метод Фика.

Для выполнения теста на обратимость ЛГ применяли ингаляцию 20 мкг илопроста (Вентавис, фирмы Bayer). Использовали ультразвуковой ингалятор Omron NE-U22-E (Omron, Япония), показатели гемодинамики оценивали через 15 мин после окончания ингаляции илопроста.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Для оценки результатов назначения вазодилататора использовали *t*-тест для связанных выборок. Для выявления связи между величинами применяли корреляционный анализ, построение диаграмм рассеяния и определение уравнения регрессии. Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm \delta$.

Результаты исследования и их обсуждение. Ингаляция илопроста приводила к выраженным гемодинамическим изменениям в малом круге кровообращения. Препарат вызывал закономерное снижение тонуса артериального русла легких, что выражалось в достоверном снижении ДЛА_{ср}, ТПГ и ЛСС (см. таблицу). Снижение ЛСС более чем на 20% от исходного уровня наблюдалось в 34 (72,3%) случаях. Вопреки современным представлениям

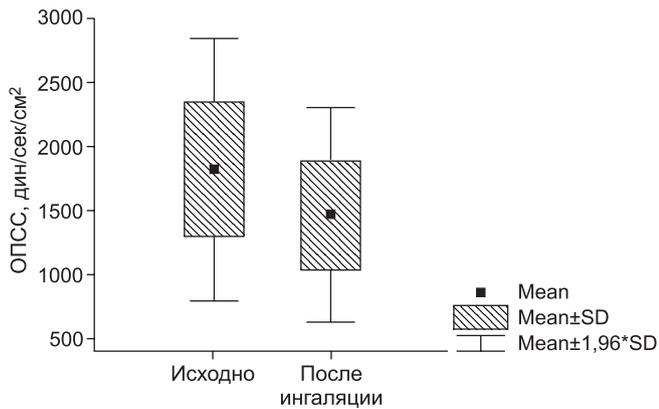


Рис. 1. Изменение ОПСС (в $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$) под воздействием ингаляции илопроста. Различие достоверно, $p < 0,001$.

снижение сопротивления малого круга не сопровождалось объемной перегрузкой пораженного ЛЖ. Не обнаружено ожидаемого роста ДЗЛК, напротив, этот показатель достоверно снижался в ответ на ингаляцию илопроста.

В нашем исследовании обнаружено значимое влияние ингаляций илопроста на большой круг кровообращения. На фоне выполнения тестов отмечено достоверное снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) с 1820 ± 527 до 1423 ± 427 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ ($p < 0,001$) (рис. 1).

Результатом системной вазоплегии было достоверное снижение среднего артериального давления ($\text{АД}_{\text{ср}}$) с $81,4 \pm 12,9$ до $75,2 \pm 14$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) (рис. 2). У 7 пациентов после ингаляции илопроста $\text{АД}_{\text{ср}}$ было менее 65 мм рт. ст., минимальное значение составило 51 мм рт. ст. Описанные случаи артериальной гипотонии длились не более 6 мин и не требовали коррекции вазопрессорами или увеличения дозы инотропного препарата.

При анализе динамики производительности сердца было отмечено достоверное увеличение индекса ударного объема (ИУО) с $26,1 \pm 8,7$ до $30,5 \pm 9,5$ $\text{мл}/\text{м}^2$ ($p < 0,001$) (рис. 3). Поскольку для простаноидов не описаны инотропные эффекты, мы связали эти изменения с влиянием ингаляции илопроста на постнагрузку поврежденного ЛЖ. Именно снижение ОПСС приводило к росту производительности сердца. В пользу этого свидетельствует найденная достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,85$) между изменениями ИУО (ИУО после ингаляции/ИУО исходно) и изменениями ОПСС (ОПСС после ингаляции/ОПСС исходно) во время тестов (рис. 4).

Неожиданными для нас оказались изменения оксигенации у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в ответ на ингаляцию илопроста. По данным пульсоксиметрии обнаружено достоверное снижение насыщения ге-

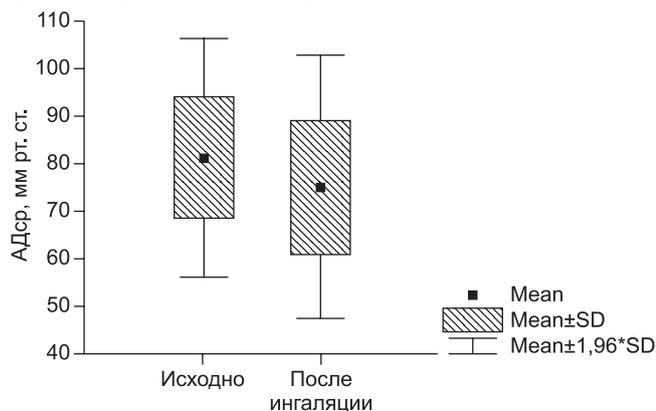


Рис. 2. Изменение $\text{АД}_{\text{ср}}$ под воздействием ингаляции илопроста. Различие достоверно, $p < 0,001$.

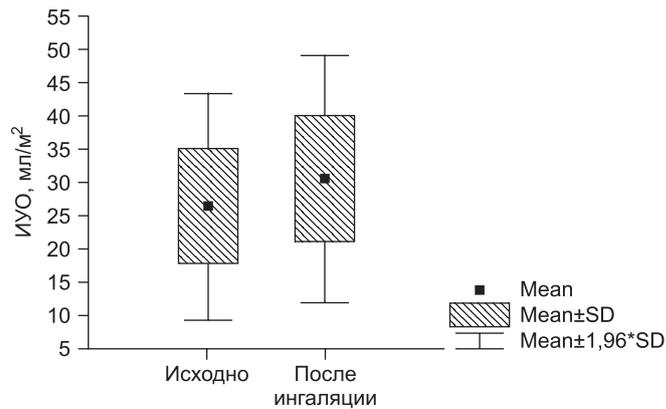


Рис. 3. Изменение производительности сердца (в $\text{мл}/\text{м}^2$) под воздействием ингаляции илопроста. Различие достоверно, $p < 0,001$.

моглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) с $95,8 \pm 2,4$ до $91,1 \pm 4,3\%$ ($p < 0,001$).

Особенностью проведенного анализа влияния ингаляционной формы илопроста на гемодинамику пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью стало выраженное влияние препарата на большой круг кровообращения (см. рис. 1, 2). Исследование показало, что снижение ОПСС было основной причиной увеличения производительности ЛЖ (см. рис. 4). Кроме того, мы полагаем, что именно вследствие подобных системных эффектов илопроста поврежденный ЛЖ мог эффективно функционировать в условиях вазоплегии малого круга с закономерным ростом преднагрузки. Не обнаружено увеличения ДЗЛК, наоборот, этот показатель достоверно снижался после ингаляции илопроста (см. таблицу).

Обнаруженные системные эффекты илопроста (снижение ОПСС, опосредованное этим увеличение ИУО) считаются малохарактерными для ингаляционного пути введения простаноидов [8, 9]. Мы предположили, что причиной быстрого и значимого попадания препарата в системный кровоток мог быть низкий минутный объем кровообращения у пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ. В доступных источниках литературы мы не обнаружили подтверждения этого положения. Для проверки данной гипотезы изучили взаимосвязь между системным влиянием препарата (снижением ОПСС) и исходным сердечным индексом пациентов. Обнаружена достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,63$), свидетельствующая о более значимом воздействии илопроста на артериальное русло у пациентов с низкой производительностью сердца (рис. 5).

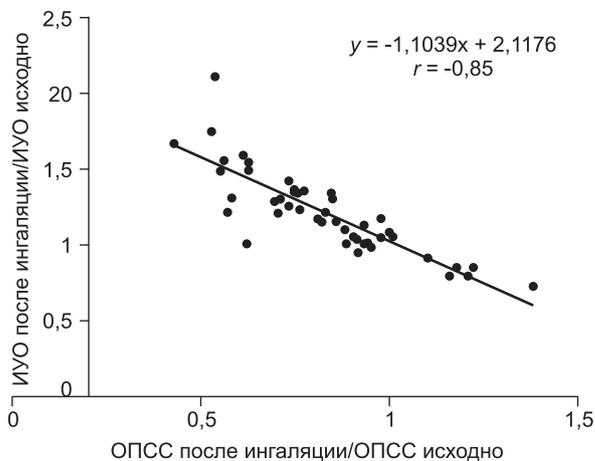


Рис. 4. Взаимосвязь между вызванными ингаляцией илопроста изменениями ОПСС и производительности сердца. Достоверная отрицательная корреляция, $r = -0,85$, $p < 0,05$.

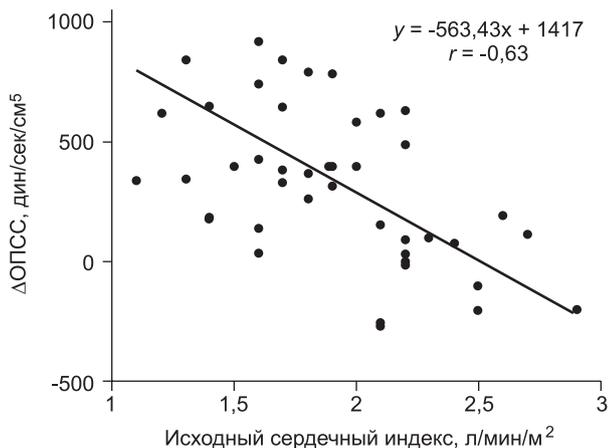


Рис. 5. Взаимосвязь между вызванным ингаляцией илопроста изменением ОПСС и исходным сердечным индексом. Достоверная отрицательная корреляция, $r = -0,63$, $p < 0,05$.

По нашему мнению, высокое содержание илопроста в системном кровотоке подтверждалось и обнаруженным влиянием препарата на оксигенацию. Воздействуя как типичный артериальный вазодилататор илопрост ухудшал вентиляционно-перфузионные отношения в легких (нивелируя гипоксическую вазоконстрикцию), что приводило к развитию кратковременной гипоксемии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка ингаляция илопроста вызывает достоверные изменения системной гемодинамики, обусловленные снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

2. Влияние ингаляционной формы илопроста на большой круг кровообращения создает благоприятные усло-

вия для функционирования пораженного левого желудочка, что проявляется снижением ДЗЛК и ростом производительности сердца.

3. Выявленные системные эффекты при ингаляционном введении илопроста, вероятно, обусловлены попаданием препарата в системный кровоток на фоне низкой производительности сердца.

REFERENCES * ЛИТЕРАТУРА

1. Guazzi M., Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 338–46.
2. Galie N., Hooper M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2493–537.
3. Califf R., Adams K., McKenna W., Gheorghade M. et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am. Heart J.* 1997; 134: 44–54.
4. Packer M., McMurray J., Massie B. et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J. Card. Fail.* 2005; 11: 12–20.
5. Andersen M., Gustafsson F., Hassager C. et al. Sildenafil and diastolic dysfunction after acute myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction: the Sildenafil and Diastolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction (SIDAMI) trial. *Circulation.* 2013; 127: 1200–8.
6. Loh E., Stamler J., Hare J., Loscalzo J., Colucci W. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1994; 90: 2780–5.
7. Mehra M., Kobashigawa J., Starling R. et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 1024–42.
8. Gombert-Maitland M., Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 881–901.
9. Winterhalter M., Antoniou T., Loukanov T. Management of adult patients with perioperative pulmonary hypertension: technical aspects and therapeutic options. *Cardiology.* 2010; 116: 3–9.

Received. Поступила 10.12.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.24-008.64-036.11-073.756.8:681.31

Галстян Г.М.¹, Новиков В.А.¹, Гемджян Э.Г.¹, Костина И.Э.¹, Гаврилов А.В.², Ятченко А.М.³, Архипов И.В.⁴

ОЦЕНКА ВНЕСОСУДИСТОЙ ВОДЫ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА КОМПЬЮТЕРНОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва; ²Научный исследовательский институт ядерной физики им. Д.В. Скобельцына МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва; ³факультет высшей математики и кибернетики МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва; ⁴ФГБУ РНЦХ им. В.В. Петровского, 119991, г. Москва

Цель. Оценить возможность использования количественной компьютерной томографии (КТ) легких у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) для оценки тяжести состояния и эффективности лечения. **Материал и методы.** В исследование включены 29 больных с ОРДС и 22 без признаков поражения легких (контроль). У больных с ОРДС измеряли внесосудистую воду легких (ВСВЛ) методом транспульмональной термодилуции (ТТД), выполняли КТ легких. Больным контрольной группы проводилась только КТ легких. КТ-изображения обрабатывали с помощью программы “Гамма-Мультивокс”. **Результаты.** По данным КТ в контрольной группе плохо вентилируемые участки легких составляли 2% от общего объема. Преобладали нормально-вентилируемые и гипервентилируемые участки легких. В группе ОРДС гипервентилируемых участков почти не было, выявлялись нормально и плохо вентилируемые участки. У больных с ОРДС общий объем легких был в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе (медианы объемов соответственно 3393 и 4955 мл). Масса легких в группе ОРДС больше, чем в контроле (медианы массы легких соответственно 1233 и 812 г). В контрольной группе большая часть массы легких состояла из хорошо вентилируемых участков, в группе ОРДС более половины массы легких представлена плохо вентилируемыми участками, а масса хорошо вентилируемых участков составляла меньшую часть. В группе ОРДС масса гипервентилируемых участков составляла ничтожную часть: 0,4% от массы легких. **Эффекты лечения** по данным количественной КТ оценены у 14 выживших больных. Отмечались увеличение объема (медиана 4656,5 мл) ($p = 0,0001$) и уменьшение массы легких (медиана 862 г) ($p = 0,0012$). Масса и объем легких соотношение гипер-, нормо- и плохо вентилируемых участков легких у больных ОРДС после лечения не отличались от таковых в контрольной группе. **Заключение.** Количественный анализ КТ