

С.Н.Авдеев<sup>1</sup>, Н.А.Царева<sup>1</sup>, Г.В.Неклюдова<sup>1</sup>, И.Е.Чазова<sup>2</sup>, А.Г.Чучалин<sup>1</sup>

## ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ОКСИД АЗОТА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ВЛИЯНИЕ НА ЛЕГОЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ, ГАЗООБМЕН И ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА

<sup>1</sup> НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва;

<sup>2</sup> НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

INHALED NITRIC OXIDE IN PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION: EFFECTS ON PULMONARY HAEMODYNAMICS, GAS EXCHANGE AND OXYGEN TRANSPORT

S.N.Avdeev, N.A.Tsareva, G.V.Nekludova, I.E.Chazova, A.G.Chuchalin

### Summary

The study assess effects of inhaled nitric oxide on pulmonary haemodynamics, gas exchange and oxygen transport in patients with primary pulmonary hypertension (PPH) and evaluates factors predicting the response to inhaled nitric oxide.

Ten patients with PPH (8 females, 2 males) were observed.

Oxygenation and haemodynamic variables were measured and calculated at room air and then 15 min after each sequential addition of 10, 20 and 40 ppm nitric oxide to the gas mixture. Patients were considered responders if the mean pulmonary artery pressure or pulmonary vascular resistance decreased by 20%. An electrochemical gas sensor device *PrinterNOx* provided continuous analysis of nitric oxide and oxidative nitric oxide products.

There was a dose-dependent improvement in haemodynamic variables that was maximal at 40 ppm nitric oxide (mean pulmonary artery pressure decreased from  $67 \pm 7$  to  $56 \pm 5$  mm Hg, pulmonary vascular resistance index decreased from  $1335 \pm 302$  to  $790 \pm 102$  dyne  $\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ , and cardiac index increased from 2.3 to 2.7 L/min/m<sup>2</sup>, all  $p < 0.05$ ). There was a significant improvement in oxygen transport at 20 and 40 ppm nitric oxide ( $\text{DO}_2$  improved from  $684 \pm 108$  to  $791 \pm 110$  and  $835 \pm 98$ , respectively,  $p < 0.05$ ). Five patients (50%) responded to NO. The responders differed from non-responders in such factors as distance during 6-minute walking test,  $\text{p}_a\text{O}_2$  and  $\text{p}_a\text{CO}_2$  (all  $p \leq 0.01$ ).

Our data show an improvement in pulmonary haemodynamics and oxygen transport in patients with primary pulmonary hypertension.

### Резюме

В статье изучены эффекты ингаляционного оксида азота (NO) на легочную гемодинамику, газообмен и транспорт кислорода у больных с первичной легочной гипертензией (ПЛГ) и факторы-предикторы ответа на NO. Наблюдали 10 больных (8 женщин, 2 мужчин) с ПЛГ.

Параметры гемодинамики и оксигенации измерялись до начала исследования и последовательно в конце сеансов ингаляции NO в концентрациях 10, 20, и 40 ppm (через 15 мин). Пациенты считались "ответчиками" при наличии снижения среднего давления в легочной артерии или легочного сосудистого сопротивления более чем на 20%. Для постоянного контроля NO и NO<sub>2</sub> был использован электрохимический анализатор *PrinterNOx*.

На фоне терапии NO наблюдалось дозозависимое улучшение легочной гемодинамики, максимальный эффект отмечен при NO 40 ppm (среднее легочное давление снизилось с  $67 \pm 7$  до  $56 \pm 5$  л/мин/м<sup>2</sup>, легочное сосудистое сопротивление — с  $335 \pm 302$  до  $790 \pm 102$  дин·с/см<sup>-5</sup> и сердечный индекс увеличился с 2,3 до 2,7 л/мин/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). При NO 20 и 40 ppm наблюдалось значимое улучшение транспорта кислорода (от  $684 \pm 108$  до  $791 \pm 110$  и  $835 \pm 98$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Пять больных (50%) ответили на терапию NO. "Ответчики" отличались от "неответчиков" по таким показателям, как дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой,  $\text{p}_a\text{O}_2$  и  $\text{p}_a\text{CO}_2$  ( $p < 0,01$ ).

Ингаляционный оксид азота достоверно улучшает показатели легочной гемодинамики и газообмена у больных с ПЛГ.

Первичная легочная гипертензия (ПЛГ) является редким заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся повышением давления в легочной артерии и повышением сопротивления кровотоку в легочных

сосудах [1]. Заболеваемость ПЛГ составляет около 1—2 человек на 1 млн человек в год, чаще страдают женщины молодого возраста, хотя ПЛГ встречается и у мужчин, и у детей, и у пожилых [2]. Повышенное легочное сопротивление ведет к увеличению нагрузки на правый желудочек, с последующей гипертрофией, дилатацией и в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности. ПЛГ ассоциировано с крайне плохим прогнозом: средняя 5-летняя выживаемость больных от момента диагностики составляет около 21% [3].

Выбор лекарственных препаратов, доступных для терапии ПЛГ, в настоящее время довольно ограничен [4]. Системные вазодилататоры, такие как антагонисты кальция (АК), могут приводить к снижению артериального давления в легочной артерии и улучшению функции правого желудочка [5]. У больных, “отвечающих” на прием антагонистов кальция снижением легочного давления, прогноз значительно лучше, чем у больных, не реагирующих на данный класс препаратов [3]. Серьезным препятствием для подбора эффективной дозы АК при ПЛГ является развитие серьезных побочных эффектов: системная гипотензия и тахикардия.

Относительно недавно была показана возможность использования в качестве препарата для терапии больных с различными формами легочной гипертензии ингаляционного оксида азота (NO) [6]. Ингаляционный NO соответствует представлениям об идеальном препарате для терапии ПЛГ, являясь мощным вазодилататором, он обладает селективным действием, т.е. действует только на сосуды малого круга кровообращения и следовательно лишен системных побочных эффектов. Эффективность ингаляционного NO у больных с ПЛГ была показана в отдельных клинических случаях [7], краткосрочных и длительных исследованиях [8,9]. Однако продолжается дискуссия о выборе оптимальной дозы NO. Кроме того, у данной категории больных не изучены эффекты NO на систему газообмена и транспорт кислорода. Поэтому задачами нашего исследования явилось изучение влияния ингаляционного NO у больных с ПЛГ на показатели легочной гемодинамики, газообмен и транспорт кислорода, определение оптимальной дозы NO, а также изучение факторов-предикторов ответа больных ПЛГ на терапию ингаляционным NO.

### Пациенты

В исследование было включено 10 больных с ПЛГ, проходивших обследование и лечение в клинике НИИ пульмонологии в 2000—2001 гг. Все пациенты соответствовали критериям диагноза ПЛГ согласно Регистру первичной легочной гипертензии Национального института здоровья США [5]. Легочная гипертензия определялась как повышение среднего давления в легочной артерии в покое более чем на 25 мм рт.ст., при уровне давления заклинивания в легочной артерии менее 12 мм рт.ст. Были исключены вторичные причины легочной гипертензии, такие как тромбоз легочной артерии, врожденные пороки сердца, паренхиматозные заболевания легких, синдромы нарушения дыхания во время сна, системные заболевания соединительной ткани, легочные васкулиты, употребление различных

препаратов и субстанций (анорексигенные препараты), ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия. От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

### Протокол исследования

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ пульмонологии. До начала исследования всем больным были проведены следующие диагностические методы обследования: физикальная оценка и сбор анамнеза заболевания, оценка функции внешнего дыхания, газовый анализ артериальной крови, тест с 6-минутной ходьбой, ангиография сосудов легких.

Во время исследования больные получали ингаляционно последовательные возрастающие концентрации NO, при этом у больных оценивались показатели легочной и системной гемодинамики, газовый анализ артериальной и смешанной венозной крови, субъективное состояние. На момент включения в исследование 5 больных имели диагноз ПЛГ, подтвержденный ранее во время катетеризации легочной артерии. Исходя из этических соображений, оценка центральной гемодинамики во время ингаляции NO у данных больных проводилась только неинвазивно (доплероэхокардиография). У остальных 5 пациентов катетеризация центральных вен проводилась том числе и с целью документального подтверждения легочной гипертензии, что позволило проводить инвазивную оценку легочной гемодинамики и транспорта кислорода во время ингаляции NO. Кроме того, у этих больных в течение 3 дней от проведения катетеризации было повторно проведено изучение легочной гемодинамики во время ингаляции NO, но при помощи доплероэхокардиографии. Ответ на терапию NO оценивался как положительный при условии снижения PAPmean или PVR более чем на 20% [10]. Во время ингаляции различных доз NO оценивались побочные эффекты терапии.

### Ингаляция NO

Больные получали ингаляции NO через носовые канюли в дозах 10, 20 и 40 ppm, в течение как минимум 15 мин каждую дозу. Доставка NO из специально обработанных баллонов, содержащих NO 100—120 ppm в азотной среде (AGA Gas A/O, Москва) проводилась при помощи редуктора-флоуметра *Regulator Medcontrol MC 4700 B* (AGA, Lindle Gas, Швеция). Точное титрование дозы NO проводилось путем постоянного анализа вдыхаемой смеси в полости носа больных при помощи электрохимического анализатора NO/NO<sub>2</sub> *Printer NOx* (Micro Medical Ltd, Rochester, UK) (чувствительность 0,1 ppm, время ответа менее 30 с). Для контроля безопасности терапии NO с помощью *Printer NOx* проводилось постоянное мониторирование метаболита реакции взаимодействия NO и O<sub>2</sub> — NO<sub>2</sub>, который во время всего периода исследования не превысил 0,5 ppm.

### Измерения

Исследование функции внешнего дыхания проводилось путем анализа кривой поток—объем, бодиплетиз-

мографии и диффузионного теста с использованием оборудования и программного обеспечения фирмы "Sensor Medics" (*The CardioPulmonary Care Company*, США). Все измерения объемов регистрировались в системе ВТРС. Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля, 1993 [11,12].

Инвазивная оценка гемодинамики проводилась в условиях отделения интенсивной терапии во время катетеризации центральных вен при помощи термодилузионного катетера *Swan-Ganz 7F* (модель *Baxter 131F7*, "Irvine CA", США), который через подключичный или югулярный доступ под контролем кривой давления вводился в легочную артерию. Систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии (РАPs, РАPd, РАPmean соответственно) мониторировалось постоянно, в то время как давление заклинивания легочной артерии (РСWР) измерялось перед и в конце каждого сеанса NO-терапии. Сердечный выброс (СО) определялся при помощи термодилузионной техники (*HP Model 2350 A*; "Hewlett Packard", США) как минимум трижды. Сердечный индекс (СИ) был рассчитан как отношение СО к общей поверхности тела. Легочное сосудистое сопротивление (PVR) рассчитывалось как:  $PVR = 80 \cdot (РАPmean - РСWР) / СО$ . Доставка (транспорт) кислорода ( $DO_2$ ) рассчитывалась по формуле:  $DO_2 = 10 \cdot CaO_2 \cdot CO$ , где  $CaO_2$  — содержание кислорода артериальной крови. На протяжении всего периода исследования проводилось мониторирование сердечного ритма, артериального давления и пульсоксиметрия.

Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась при помощи доплероэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе *Logiq-500 MD* ("General Electrics", США). Среднее давление в легочной артерии проводили в режиме импульсно-волнового доплера по методу *A.Kitabatake*:  $Log_{10}(РАPmean) = -2,8 \cdot (АТ/ЕТ) + 2,4$ , где АТ — время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка, ЕТ — время выброса [13]. Определение максимального систолического давления в легочной артерии (РАPs) проводили, используя постоянно-волновой доплер, по скорости струи трикуспидальной регургитации:  $РАPs = 4Vmax^2 + РАP$ , где  $Vmax$  — скорость потока трикуспидальной регургитации, РАP — давление в правом предсердии [14]. Оценку давления в правом предсердии проводили используя метод *B.Kirshir и соавт.* [15].

Газовый анализ артериальной и смешанной венозной крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL-500* ("Radiometer Copenhagen", Швеция). Забор артериальной крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем, смешанной венозной крови — через проксимальный канал катетера *Swan-Ganz*.

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии со стандартным протоколом [16]. Пациенты были проинструктированы о целях теста, им было предложено ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. Пациентам было разрешено останавливаться и отдыхать во время теста, однако

они должны были возобновить ходьбу, когда они сочтут это возможным. Пациенты должны были прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc.* Все численные данные представлены как  $mean \pm SD$ . Для оценки различий одноименных показателей по сравнению с исходными данными был использован тест *ANOVA*. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи критерия *Mann-Whitney U-test*. Доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Характеристика больных

В исследование было включено 10 больных с ПЛГ (8 женщин и 2 мужчин). Средний возраст больных составил  $38,7 \pm 11,0$  лет (от 17 до 60 лет). Согласно классификации сердечной недостаточности *New York Heart Association*, 2 больных были отнесены к I функциональному классу, 3 больных — к II классу, 3 больных — к III классу и 2 больных — к IV классу. Среднее давление в легочной артерии по данным катетеризации центральных вен составляло  $63,6 \pm 18,7$  мм рт.ст. Длительность заболевания составляла  $5,5 \pm 5,0$  лет (1—18 лет). Пятеро больных на момент исследования получали антагонисты кальция (максимальная суточная доза нифедипина 60 мг и исрадипина 5 мг). Больные ПЛГ характеризовались снижением диффузионной способности легких (DLCO:  $76 \pm 10\%$  от должных значений), нормальными значениями потоков и легочных объемов. Средняя дистанция во время пробы с 6-минутной ходьбой составила  $296 \pm 91$  м. Исходные показатели легочной и центральной гемодинамики и газообмена больных ПЛГ представлены в табл.1, 2.

### Влияние NO на легочную гемодинамику

Ингаляция NO приводила к снижению систолического и среднего давления в легочной артерии, оцененного как прямым, так и неинвазивными методами (табл.1, 2). Гипотензивный эффект NO являлся дозозависимым, т.е. его эффективность нарастала по мере повышения дозы и максимальный эффект наблюдался при концентрации NO 40 ppm во вдыхаемом воздухе. При ингаляции NO наблюдалось уменьшение легочного сосудистого сопротивления в среднем на  $500 \text{ дин} \cdot \text{с} / \text{см}^{-5}$  ( $p < 0,05$ ) и  $560 \text{ дин} \cdot \text{с} / \text{см}^{-5}$  ( $p < 0,01$ ) при концентрациях NO 20 и 40 ppm соответственно (рис.1). Давление заклинивания в легочной артерии не менялось при всех использованных дозах NO; незначительное, но достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение давления в правом предсердии было отмечено во время ингаляции NO 40 ppm.

Во время ингаляции NO 20 и 40 ppm наблюдалось значимое и достоверное повышение сердечного выброса (в среднем, на 0,6 и 0,8 л/мин) и сердечного индекса (в среднем, на 0,2 и 0,4 л/мин/м<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ).

Таблица 1

Показатели легочной и центральной гемодинамики и газообмена больных с ПЛГ (исследование гемодинамики при помощи доплероэхокардиографии) ( $n=10$ )

Показатель	Исходно	NO 10 ppm	NO 20 ppm	NO 40 ppm
PAPs, мм рт.ст.	91±11	87±9	82±10*	79±10*
PAPmean, мм рт.ст.	67±7	63±5	60±4*	56±5**
SAPmean, мм рт.ст.	78±8	77±6	78±7	76±8
HR, ударов в мин	78±4	80±5	76±5	77±6
$p_aO_2$ , мм рт.ст.	69±5	68±4	69±6	68±4
$p_aCO_2$ , мм рт.ст.	34±2	35±2	35±3	34±3
SaO <sub>2</sub> , %	94±4	93±4	94±5	94±5

Примечание. PAPs — систолическое давление в легочной артерии, PAPmean — среднее давление в легочной артерии, SAPmean — среднее системное давление, HR — пульс,  $p_aO_2$  — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови,  $p_aCO_2$  парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови, SaO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом. \* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,01$ .

### Влияние NO на показатели газообмена и транспорт кислорода

При всех использованных дозах NO не было отмечено каких-либо значимых изменений показателей напряжения O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> артериальной крови и насыщения артериальной крови кислородом ( $p>0,05$ ) (табл.1, 2). Однако при проведении катетеризации центральных вен было отмечено повышение насыщения кислородом смешанной венозной крови, причем при концентрации NO

40 ppm прирост SvO<sub>2</sub> составлял в среднем 7 мм рт.ст. ( $p<0,05$ ). Влияние NO на транспорт кислорода также носило дозозависимый характер, достоверное увеличение DO<sub>2</sub> наблюдалось при NO 20 и 40 ppm (в среднем на 105 и 150 мл/мин соответственно,  $p<0,05$ ) (рис.2).

### Побочные эффекты NO

Ингаляции NO хорошо переносились больными, на протяжении всего периода исследования не наблюдалось ни одного серьезного побочного эффекта. У 2 больных во время ингаляции NO (дозы 10 и 40 ppm) наблюдалось легкое преходящее головокружение. Показатели системной гемодинамики во время ингаляции NO не менялись (табл.1, 2).

### Оценка ответа на ингаляцию NO

В соответствии с приведенными выше критериями (снижение PAPmean или PVR более чем на 20%) 5 больных были оценены как "ответчики" на вазодилатирующую терапию. Во время ингаляции NO 10 ppm положительный ответ на NO был выявлен у 4 больных, при NO 20 ppm — у 5 больных, при NO 40 ppm — у тех же 5 больных. Группы больных "ответчиков" и "неответчиков" не различались по исходным гемодинамическим показателям, достоверные различия между группами были обнаружены по таким показателям, как дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой (423±66 м против 258±103 м,  $p=0,01$ ),  $p_aO_2$  (77±6 мм рт.ст. против 65±3 мм рт.ст.,  $p=0,008$ ),  $p_aCO_2$  (37±2 мм рт.ст. против 33±2 мм рт.ст.,  $p=0,01$ ).

Таблица 2

Показатели легочной и центральной гемодинамики и газообмена больных с ПЛГ (исследование гемодинамики при помощи катетера Swan-Ganz) ( $n=5$ )

Показатель	Исходно	NO 10 ppm	NO 20 ppm	NO 40 ppm
PAPmean, мм рт.ст.	66±8	60±10*	57±6*	57±5*
RAP, мм рт.ст.	8±6	ND	ND	7±4*
PCWP, мм рт.ст.	9±2	9±2	8±2	8±2
PVR, дин·сек/см <sup>-5</sup>	1355±302	938±110	851±99*	790±102**
CO, л/мин	3,8±0,9	4,2±0,8	4,4±1,0*	4,6±0,8*
CI, л/мин/м <sup>2</sup>	2,3±0,6	2,4±0,5	2,5±0,4*	2,7±0,5*
SAPmean, мм рт.ст.	75±5	74±4	78±4	76±4
HR, ударов в мин	77±2	80±3	81±4	76±3
SaO <sub>2</sub> , %	93±3	93±2	93±2	94±4
SvO <sub>2</sub> , %	58±4	59±4	61±5	65±4*
DO <sub>2</sub> , мл/мин	684±108	756±95	791±110*	835±98*

Примечание. PAPs — систолическое давление в легочной артерии, PAPmean — среднее давление в легочной артерии, SAPmean — среднее системное артериальное давление, RAP — давление в правом предсердии, PCWP — давление заклинивания в легочной артерии, PVR — легочное сосудистое сопротивление, CO — сердечный выброс, CI — сердечный индекс, DO<sub>2</sub> — транспорт кислорода, HR — пульс,  $p_aO_2$  — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови,  $p_aCO_2$  парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови, SaO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом. ND — не определяли; \* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,01$ .

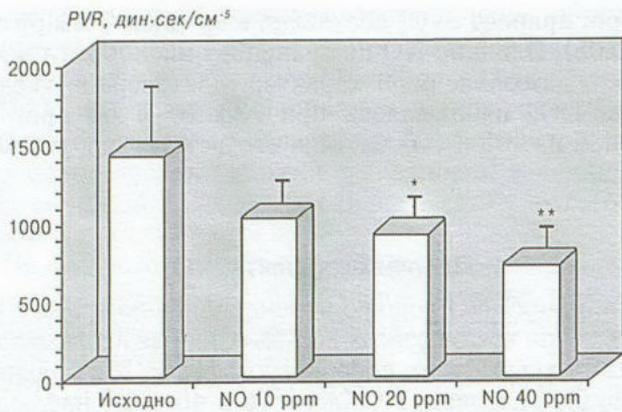


Рис.1. Эффект ингаляционного NO на легочное сосудистое сопротивление (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ).

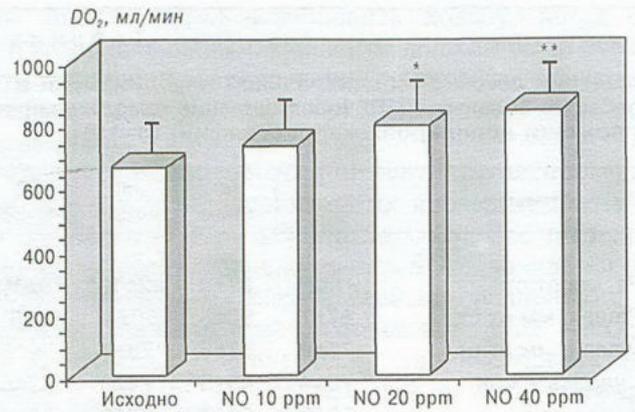


Рис.2. Эффект ингаляционного NO на доставку кислорода (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ).

### Дискуссия

Активное широкое изучение NO началось после 1987 г., когда две независимые группы ученых под руководством *R.Palmer* и *L.Ignarro* показали, что мощный эндогенный вазодилататор эндотелийзависимый релаксирующий фактор является ни чем иным, как оксидом азота [17,18]. Эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальцийзависимого фермента NO-синтазы III. Анатомической мишенью NO являются гладкомышечные клетки резистивных сосудов (артерий и артериол). Диффундируя через альвеолярную мембрану, NO попадает в эти клетки, где он повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к запуску цепи реакций, результатом которых является снижение тонуса гладких мышц сосуда [19]. Затем NO поступает к системный кровоток, где и происходит его инактивация вследствие связывания с оксигемоглобином и образования конечных продуктов — метгемоглобина и нитратов. Концентрация NO, достаточная для релаксации гладкой мускулатуры сосудов, составляет  $10^{-10}$  М [20].

Мощный вазодилатирующий эффект и возможность обеспечения селективного действия на сосуды малого круга при ингаляционном пути введения NO очень быстро привлекли внимание исследователей к данной молекуле. В настоящее время как селективный вазодилататор NO активно используется при таких состояниях, как острый респираторный дистресс синдром, легочная гипертензия новорожденных, легочная гипертензия после операций на сердце, эмболия легочной артерии, первичные и вторичные формы легочной гипертензии [20].

Впервые ингаляционный NO для терапии ПЛГ был использован в 1991 г. *J.Pepke-Zaba* и соавт. [6]. Наше исследование, как и ранее проведенные исследования [8,9,21], показало, что ингаляционный NO эффективно снижает давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, а также значительно улучшает сердечный выброс у больных с ПЛГ. Механизм улучшения сердечного выброса на фоне ингаляции NO пока изучен недостаточно. Существуют данные об отрицательном инотропном эффекте оксида азота у больных левожелудочковой сердечной недостаточностью [22]. Однако *B.Cockrill* и соавт. показали, что ингаля-

ционный NO у больных с тяжелыми формами легочной гипертензии не влияет на сократимость миокарда, а положительный эффект NO на сердечный выброс является следствием снижения постнагрузки на правый желудочек [23].

Наше исследование показало, что NO у больных с ПЛГ значительно улучшает транспорт кислорода, который исходно оказался значительно сниженным у изученных больных ( $684 \pm 108$  мл/мин, в норме превышает 850 мл/мин). Способность NO повышать транспорт  $O_2$  была показана у больных с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС) [24]. Однако механизмы повышения  $DO_2$  во время ингаляции NO у больных ОРДС и ПЛГ различны. При ОРДС NO уменьшает истинный шунт и улучшает вентиляционно-перфузионный дисбаланс, т.е. увеличивает  $CaO_2$  и практически не влияет на другую составляющую транспорта кислорода — сердечный выброс [24,25]. У больных ПЛГ, как показало наше исследование, NO практически не влияет на показатели  $p_aO_2$  и  $SaO_2$ , и в конечном итоге и на  $CaO_2$  и следовательно увеличение транспорта  $O_2$  может быть обусловлено только повышением сердечного выброса.

У больных с ПЛГ NO играет важное диагностическое значение, так как данный агент позволяет оценить реактивность сосудов легких, т.е. выявить больных, положительно отвечающих на вазодилататоры — “ответчики”, что имеет важное прогностическое значение [2]. Снижение тонуса сосудов легких может наблюдаться через несколько секунд от начала ингаляции NO. Отсутствие ответа на вазодилататоры у больных с ПЛГ можно объяснить необратимыми структурными изменениями легочных сосудов (ремоделинг). В нескольких исследованиях было показано, что “острые тесты” с ингаляционным NO позволяют выявить больных, которые реагируют на пероральные антагонисты кальция с точностью до 90% [8]. Тест с NO более безопасен по сравнению с нифедипином или дилтиаземом (частота развития побочных эффектов при “остром” тесте с антагонистами кальция достигает 38%: системная гипотензия, шок и даже летальные исходы) [8]; кроме того, “острый тест” с NO занимает гораздо меньше времени (10–40 мин) по сравнению с пробой с антагонистами кальция (до 6–8 ч).

В нашем исследовании число ответчиков составило 50% от всех больных, данный результат занимает промежуточное место между данными *O.Sitbon* и *соавт.* (30%) и данными *P.Jolliet* и *соавт.* (60%) [8,21], что, вероятно, отражает гетерогенность популяции больных ПЛГ. Возможным объяснением такого разброса выявления числа "ответчиков" могут быть также различные дозы NO в исследованиях *O.Sitbon* и *соавт.* и *P.Jolliet* и *соавт.*, соответственно — 10 и 40 ppm. В нашем исследовании, при использовании концентрации NO 10 ppm число "ответчиков" составило бы 40% по сравнению с 50% при NO 20 или 40 ppm. Данные проведенного исследования показывают, что у больных с ПЛГ дозы NO должны составлять не менее 20 ppm.

Другим перспективным направлением использования ингаляционного NO при ПЛГ является длительное назначение данного газа с лечебной целью. Число долговременных исследований пока невелико [9,26,27]. При продолжительном использовании в дополнение к своим гемодинамическим эффектам NO может играть важную роль в предотвращении и обратном развитии ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка. В работах *in vitro* была продемонстрирована способность NO регулировать процесс утолщения интимы легочных артерий, включая пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток, а также формирование экстрацеллюлярного матрикса [28].

### Выводы

1. У больных с первичной легочной гипертензией ингаляционный оксид азота в дозах 20 и 40 ppm достоверно снижает давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление и повышает сердечный выброс
2. Ингаляционный NO у больных с ПЛГ улучшает транспорт кислорода, данный эффект имеет дозозависимый характер.
3. В группе больных ПЛГ доля "ответчиков" на NO может составлять 50% (при дозах NO 20—40 ppm). Группы больных "ответчиков" и "неответчиков" могут иметь различия по таким показателям, как дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой,  $p_aO_2$  и  $p_aCO_2$ .

### ЛИТЕРАТУРА

1. Rubin L.J. ACCP Consensus Statement: primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236—250.
2. Brij S., Peacock A.J. Pulmonary hypertension: its assessment and treatment. *Thorax* 1999; 54 (suppl.2): S28—S32.
3. Groechnig E. Cor pulmonale. Treatment of pulmonary hypertension. Blackwell Science, Berlin—Vienna, 1999; pp 146.
4. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению легочного сердца. *Рус. мед. журн.* 2000; 8 (2): 83—86.
5. Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 216—223.
6. Pepke-Zaba J., Higgenbottam T.W., Dinhh-Xuan A.T. et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173—1174.
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Черняев А.Л. Применение ингаляции оксида азота при первичной легочной гипертензии. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (1): 35—37.
8. Sitbon O., Humbert M., Jagot J. et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 265—270.
9. Channick R.N., Newhart J.W., Johnson F.W. et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension. An ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* 1996; 109: 1545—1549.
10. Weir E.K., Rubin L.J., Ayres S.M. et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1623—1630.
11. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl.16): 5—40.
12. Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer Ph.H. et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl.16): 41—52.
13. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302—309.
14. Berger M., Haimovitz A., Van Tosh A. et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 359—365.
15. Kirshir B., Himelman R.B., Schiller M.B. Right atrial pressure estimation in respiratory behavior of the inferior vena cava. *Circulation* 1988; 78: II—550 (2196).
16. Enright P.L., Sherill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384—1387.
17. Palmer R.M., Ferridge A.G., Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327: 524—526.
18. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 9265—9269.
19. Ignarro L.J. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ. Res.* 1989; 65: 1—21.
20. Siddons T.E., Asif M., Higenbottam T.W. Therapeutic role of nitric oxide in respiratory disease. *Medscape* 2000; 4 (2), Inc.
21. Jolliet P., Bulpa P., Thorens J.-B., Ritz M., Chevolet J.-C. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary pulmonary hypertension: predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange. *Thorax* 1997; 52: 369—372.
22. Loh E., Stamler J.S., Hare J.M. et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994; 90: 2780—2785.
23. Cockrill B.A., Kacmarek R.M., Fifer M.A. et al. Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 128—136.
24. Puybasset L., Rouby J.-J., Mourgéon E. et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 318—328.
25. Hopkins S.R., Johnson E.C., Richardson R.S. et al. Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 484—491.
26. Koh E., Niimura J., Nakamura T. et al. Long-term inhalation of nitric oxide for a patient with primary pulmonary hypertension. *Jpn. Circ. J.* 1998; 62: 940—942.
27. Perez-Penate G., Julia-Serda G., Pulido-Duque J.M. et al. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 970—973.
28. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 3—8.

Поступила 27.11.01