

## СРАВНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИНГАЛЯЦИОННОГО ИЛОПРОСТА И ОКСИДА АЗОТА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПАЦИЕНТАМ С ВЫРАЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Баутин А. Е., Яковлев А. С., Заяшников С. В., Ташханов Д. М., Маричев А. О., Федотов П. А., Борцова М. А., Сазонова Ю. В., Сухова И. В., Титова И. Э., Симоненко М. А., Ситникова М. Ю., Новиков В. К., Моисеева О. М.

**Цель.** Сравнить воздействие оксида азота (NO) и ингаляционного илоprostа (ИИ) на гемодинамику пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное описательное исследование результатов 158 последовательно выполненных тестов на обратимость ЛГ с применением NO и ИИ у 124 кандидатов на трансплантацию сердца, имеющих легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 2,5 ед. Вуда. Обследовано 32 женщины и 92 мужчины (средний возраст 48,9±11,2 года) с сердечной недостаточностью (СН) ишемического (n=59) и некоронарогенного (n=65) генеза, имеющих фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 22,5±5,2%. Ингаляция NO с концентрацией 80 ppm применялась в 47 случаях (39 пациентов), ИИ в дозе 20 мкг — в 111 случаях (93 пациента). Измерение давления в легочной артерии (ЛА) и показателей гемодинамики выполняли с применением катетера Сван-Ганца. Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение.

**Результаты.** Отмечено снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.): на фоне NO с 34,7±8,4 до 32,7±9,7 мм рт.ст. (p=0,015), ИИ с 36,7±10 до 31,1±9,2 мм рт.ст. (p<0,001). ЛСС снизилось на фоне NO с 4,8±1,7 до 3,6±1,6 ед. Вуда (p<0,001) и на фоне ИИ — с 4,9±2 до 3,1±1,4 ед. Вуда (p<0,001). На фоне NO общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и артериальное давление (АД) не изменялись, в то время как ИИ снижал ОПСС с 1772±495 до 1445±444 дин·сек·см<sup>-5</sup> (p<0,001) и АДср. с 79,7±10 до 74,8±11,5 мм рт.ст. (p<0,001). NO вызывал объемную перегрузку ЛЖ: давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) увеличилось с 19,6±6,5 до 21,2±7,9 мм рт.ст. (p=0,038), напротив, ИИ снижал ДЗЛА с 20,2±6,5 до 18,7±6,6 мм рт.ст. (p<0,001). Увеличение пред- и постнагрузки на фоне ингаляции NO приводило к снижению индекса ударного объема (ИУО) с 23,8±7,9 до 22,4±6,3 мл/м<sup>2</sup> (p=0,023). В свою очередь, ИИ увеличивал ИУО с 26,2±7,2 до 30,7±8,7 мл/м<sup>2</sup> (p<0,001).

**Заключение.** У пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ ИИ, в отличие от NO, положительно влиял на поврежденный левый желудочек.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 97–103  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-97-103>

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, илоprost, оксид азота, сердечная недостаточность.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Баутин А. Е.\* — д.м.н., доцент, зав. НИЛ анестезиологии и реаниматологии, Яковлев А. С. — зав. отделением анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 1 ЛРК, Заяшников С. В. — к.м.н., с.н.с. НИЛ анестезиологии и реаниматологии, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 1 ЛРК, Ташханов Д. М. — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 2 ГКК, Маричев А. О. — зав. отделением анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 7 ГКК, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Федотов П. А. — к.м.н., зав. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением № 8, Сазонова Ю. В. — м.н.с. НИЛ торакальной хирургии, врач-кардиолог кардиологического отделения № 8, Сухова И. В. — к.м.н., с.н.с. НИЛ клинической ангиологии, Титова И. Э. — зав. кардиологическим отделением № 3 ЛРК, Симоненко М. А. — м.н.с. НИЛ кардиопульмонального тестирования, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, зав. НИЛ хронической сердечной недостаточности, Новиков В. К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней, Моисеева О. М. — д.м.н., заместитель директора института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 abautin@mail.ru

АД — артериальное давление, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛАСр. — среднее давление в легочной артерии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИУО — индекс ударного объема, ИИ — ингаляционный илоprost, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОАРИТ — отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ТС — трансплантация сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NO — оксид азота.

Рукопись получена 28.02.2017

Рецензия получена 21.05.2017

Принята к публикации 14.06.2017

## COMPARISON OF HEMODYNAMIC EFFECTS OF INHALATORY ILOPROST AND NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH SEVERE LEFT VENTRICLE DYSFUNCTION

Bautin A. E., Yakovlev A. S., Zayashnikov S. V., Tashkhanov D. M., Marichev A. O., Fedotov P. A., Bortsova M. A., Sazonova Yu. V., Sukhova I. V., Titova I. E., Simonenko M. A., Sitnikova M. Yu., Novikov V. K., Moiseeva O. M.

**Aim.** To compare the effect of nitric oxide (NO) and inhalatory iloprost (IIP) on the hemodynamics of pulmonary hypertension patients, associated with severe systolic dysfunction of the left ventricle (LV).

**Material and methods.** A retrospective description research performed, of the results of 158 consequently done tests for reversibility of pulmonary hypertension with NO and IIP in 124 candidates for cardiac transplantation, with pulmonary vascular resistance (PVR) more than 2,5 units of Wood. Totally, 32 females and 92 males investigated (mean age 48,9±11,2 y.o.) with heart failure (HF) of ischemic (n=59) and non-coronary (n=65) origin, with the LF ejection fraction 22,5±5,2%. Inhalation of NO in 80 ppm concentration was applied in 47 cases (39 patients), IIP with dosage 20 mcg — in 111 cases (93 patients). Pressure measurement in pulmonary artery (PA) and hemodynamics parameters was done with Swan-Ganz catheter. The data presented as the mean ± standard deviation.

**Results.** Decrease of the mean pressure in PA was noted: at NO from 34,7±8,4 to 32,7±9,7 mmHg (p=0,015), IIP from 36,7±10 to 31,1±9,2 mmHg (p<0,001). Pulmonary resistance decreased at NO from 4,8±1,7 to 3,6±1,6 Wood units (p<0,001) and IIP — from 4,9±2 to 3,1±1,4 Wood units (p<0,001). With NO, total peripheral vascular resistance (TPVR) and blood pressure (BP) did not change, but IIP decreased TPVR from 1772±495 to 1445±444 dyn·sec·cm<sup>-5</sup> (p<0,001) and BPav from 79,7±10 to 74,8±11,5 mmHg (p<0,001). NO caused mild overload on the LV: PA wedge pressure increased from 19,6±6,5 to 21,2±7,9 mmHg (p=0,038), contrary, IIP decreased wedge pressure from 20,2±6,5 to 18,7±6,6 mmHg (p<0,001). Increase of pre- and postload at NO inhalation led to decrease of the stroke volume index (SVI) from 23,8±7,9 to 22,4±6,3 mL/m<sup>2</sup> (p=0,023). And IIP increased SVI from 26,2±7,2 to 30,7±8,7 mL/m<sup>2</sup> (p<0,001).

**Conclusion.** In patients with severe systolic dysfunction of the LV, IIP (contrary to NO) positively influenced the injured LV.

**Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 97–103**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-97-103>

**Key words:** pulmonary hypertension, iloprost, nitric oxide, heart failure.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Повышение давления в малом круге кровообращения закономерно сопровождается систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и, в соответствии с современной классификацией, относится ко второму типу легочной гипертензии (ЛГ) [1]. Главной причиной ЛГ в этом случае является увеличение конечно-диастолического давления с развитием левопредсердной и легочной венозной гипертензии. По мере прогрессирования сердечной недостаточности (СН) дополнительно к описанному посткапиллярному пассивному компоненту развивается активный прекапиллярный, связанный с эндотелиальной дисфункцией, которая проявляется снижением продукции основной вазодилаторной субстанции оксида азота (NO) и ростом продукции вазоконстрикторной субстанции эндотелина-1 [1, 2]. По мере прогрессирования левожелудочковой СН доля больных с прекапиллярным компонентом ЛГ увеличивается. Так, среди кандидатов на трансплантацию сердца (ТС), находившихся на лечении в СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, у 67,8% был отмечен повышенный (более 2,5 ед. Вуда) уровень легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [3]. До определенного времени вазоконстрикция артерий и артериол малого круга кровообращения остается обратимой и разрешается при коррекции левожелудочковой недостаточности. Однако постепенно пролиферация интимы и гипертрофия/гиперплазия меди трансформируют функциональный характер прекапиллярной гипертензии в морфологический, делая ее необратимой [2].

В настоящее время установлено, что ЛГ значительно утяжеляет течение хронической СН и является независимым фактором риска экстренных госпитализаций и летальности [1, 2].

Методы коррекции посткапиллярной пассивной ЛГ при систолической дисфункции ЛЖ хорошо известны и утверждены в международных руководствах [1]. Эти подходы направлены на снижение преднагрузки ЛЖ и предполагают применение диуретиков, ингибиторов АПФ и, в случае острой декомпенсации, венозных вазодилаторов. В меньшей степени разработаны аспекты коррекции ЛГ на стадии формирования активного прекапиллярного компонента, в частности, вопрос о возможности применения вазодилаторов малого круга у пациентов с хронической СН. Использование этих препаратов имеет серьезные ограничения, которые обусловлены как особенностями их фармакодинамики в условиях выраженной систолической дисфункции ЛЖ, так

и отрицательной оценкой результатов их применения с позиций доказательной медицины.

Патофизиологическим обоснованием опасности назначения вазодилаторов малого круга пациентам с ЛГ, ассоциированной с хронической СН, стало положение, о том, что эти препараты, снижая сосудистое сопротивление легких, увеличивают объемную нагрузку на поврежденный ЛЖ [2]. В клинических условиях была продемонстрирована возможность декомпенсации СН и развития кардиогенного отека легких на фоне такой терапии [4, 5]. Вероятно, эти гемодинамические последствия отчасти стали причиной отрицательных результатов рандомизированных клинических исследований эффективности применения различных вазодилаторов малого круга у пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца [6–8]. Основываясь на указанных обстоятельствах, Европейское общество кардиологов не рекомендует назначение препаратов для специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) пациентам с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца [1]. Закономерно, в инструкциях по применению препаратов для специфической терапии ЛАГ, разрешенных на территории РФ, СН с давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) более 15 мм рт.ст. или застоем в легких указывается как противопоказание или состояние, требующее тщательного мониторингового контроля при назначении этих препаратов.

Учитывая то, что вазодилаторы малого круга различаются по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, а гемодинамический профиль пациентов с ХСН может иметь существенные индивидуальные особенности, активный поиск возможных подходов к применению вазодилаторов малого круга при хронической СН продолжается. Примером могут служить проходящие в настоящее время многоцентровые рандомизированные исследования эффективности силденафила (SilHF, NCT01616381) и мацитентана (MELODY-1, NCT02070991) у пациентов с ЛГ, ассоциированной с дисфункцией ЛЖ.

Дальнейшее развитие вышеуказанного направления терапии хронической СН требует детального изучения изменений внутрилегочной и системной гемодинамики под воздействием различных вазодилаторов, при этом, особую ценность имеют исследования, основанные на катетеризации легочной артерии с прямым измерением показателей. Вариан-

том подобного подхода может быть анализ результатов тестов на обратимость ЛГ, выполняемых с применением различных вазодилататоров малого круга у кандидатов на ТС. Так как состояние легочного кровотока является критическим фактором при решении вопроса о возможности выполнения ТС, катетеризация малого круга признана обязательной процедурой перед включением реципиента в лист ожидания [9]. При выявлении признаков активной прекапиллярной ЛГ, для определения ее фиксированного характера рекомендуется проведение теста на обратимость [9]. Необходимо отметить, что в настоящее время не существует международных руководств по методике выполнения теста на обратимость ЛГ у кандидатов на ТС, что позволяет использовать для этой цели различные вазодилататоры малого круга с возможностью последующего сравнительного анализа их гемодинамических эффектов.

Цель: в условиях вазореактивного теста сравнить эффекты оксида азота и ингаляционной формы илопроста (ИИ) на гемодинамику большого и малого круга кровообращения у пациентов с ЛГ, ассоциированной с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ.

#### Материал и методы

На основе анализа данных, представленных в медицинской документации, проведено ретроспективное описательное исследование результатов 158 последовательно выполненных тестов на обратимость ЛГ с применением NO и ИИ у 124 кандидатов на ТС. Тесты на обратимость ЛГ проводились перед включением пациентов в лист ожидания ТС в соответствии с утвержденным в нашем учреждении внутренним протоколом, разработанным на основе международных клинических рекомендаций [9]. У всех пациентов имела СН с низкой фракцией выброса ЛЖ (СН-нФВ), которая соответствовала III–IV ФК по NYHA и ЛГ с ЛСС более 2,5 ед. Вуда. Средний показатель фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) составлял  $22,5 \pm 5,2\%$  (11–33%). СН-нФВ имела ишемический ( $n=59$ ) и некоронарогенный ( $n=65$ ) генез. Средний возраст реципиентов составил  $48,9 \pm 11,2$  года. В исследование были включены 32 женщины и 92 мужчины.

Катетеризацию правых отделов сердца проводили по стандартной методике с использованием катетера Сван-Ганца. Мониторное наблюдение, манометрию и расчет показателей центральной гемодинамики осуществляли с помощью системы Datex Ohmeda S/5 (GE Healthcare, США). Сердечный выброс измеряли методом репульмональной термодилуции или с применением метода Фика.

У 39 пациентов в 47 тестах на обратимость ЛГ применялся NO (группа NO). Проводилась 20-минутная ингаляция через герметичную лицевую маску с концентрацией в дыхательной смеси 80 ppm. NO пода-

вали в дыхательный контур аппарата Drager Savina (Drager, Германия) с помощью установки NOxBOX (Bedfont, Великобритания), во время ингаляции сохранялось спонтанное дыхание с  $FiO_2$  0,21, положительное давление в контуре не использовали. На фоне продолжения ингаляции повторно измеряли показатели системной и внутрилегочной гемодинамики.

В 111 наблюдениях, у 93 пациентов, применяли ИИ (Вентавис, Bayer). Для подачи 20 мкг препарата использовали ультразвуковые ингаляторы Omron NE-U22-E (Omron, Япония) или Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Показатели гемодинамики оценивали через 15 мин после окончания ингаляции ИИ. Указанные наблюдения были объединены в группу ИИ. Восемью пациентам из этой группы при первичном обследовании перед включением в лист ожидания выполнялся тест на обратимость с применением NO, а в ходе плановых исследований во время ожидания донорского органа — с использованием ИИ.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Нормальный характер распределения полученных данных проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для оценки результатов назначения вазодилататоров использовали t-тест для связанных выборок. При сравнении показателей двух групп применяли t-тест для независимых выборок. Сравнение качественных показателей проводили с помощью точного критерия Фишера. 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: среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ).

#### Результаты

Как следует из данных, представленных в таблице 1, группы были сопоставимы по возрасту, тяжести СН, исходным значениям среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.) и ЛСС. Статистически значимых различий по указанным параметрам обнаружено не было.

**Влияние вазодилататоров на показатели гемодинамики малого круга кровообращения.** Оба вазодилататора вызывали значимое снижение ДЛАСр., транспульмонального градиента (ТПГ) и ЛСС (табл. 2).

Выполненный анализ выявил различия в эффективности снижения ДЛА и сопротивления малого круга при использовании изучаемых вазодилататоров. Снижение ЛСС более чем на 20% от исходного уровня чаще достигалось при назначении ИИ. Кроме того, при использовании этого вазодилататора абсолютные величины снижения ДЛАСр. и ЛСС были выше, чем при применении NO (табл. 3).

Таблица 1

**Основные сведения об исходном состоянии пациентов перед назначением вазодилаторов малого круга (M ± σ)**

Показатель	Группа NO 39 пациентов, 47 тестов на обратимость ЛГ	Группа ИИ 93 пациента, 111 тестов на обратимость ЛГ
Возраст, лет	48,3±12,1	49,2±10,8
Мужчины/женщины	27/12	71/22
ИБС/ДКМП	18/21	45/48
Фракция выброса левого желудочка, %	22,8±5,6	22,3±5,3
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	11,8±2,9	11,3±2,2
ДЛАср., мм рт.ст.	34,7±8,4	36,7±10
ЛСС, ед. Вуда	4,8±1,7	4,9±2

Таблица 2

**Изменения показателей гемодинамики малого круга кровообращения при ингаляции вазодилаторов (M±σ)**

Показатель	Группа	Исходно	При ингаляции вазодилатора	t — тест для связанных выборок
ДЛАср, мм рт.ст.	NO	34,7±8,4	32,7±9,7	p=0,015
	ИИ	36,7±10	31,1±9,2	p<0,001
ДЗЛА, мм рт.ст.	NO	19,6±6,5	21,2±7,9	p=0,038
	ИИ	20,2±6,5	18,7±6,6	p<0,001
ТПГ, мм рт.ст.	NO	14,6±5	11,6±3,9	p<0,001
	ИИ	16,5±6,2	12,3±4,8	p<0,001
ЛСС, ед. Вуда	NO	4,8±1,7	3,6±1,6	p<0,001
	ИИ	4,9±2	3,1±1,4	p<0,001

Таблица 3

**Сравнение эффективности снижения среднего давления в легочной артерии и ЛСС при ингаляции вазодилаторов малого круга**

Показатель	Группа NO, n=47	Группа ИИ, n=111	Точный критерий Фишера/ Манн-Уитни тест
Величина снижения ДЛАср., мм рт.ст.	1,9±5,2	5,7±5,8	p=0,01
Число случаев снижения ДЛАср на 20% и более, n (%)	11 (23,4%)	38 (34,2%)	p=0,123
Величина снижения ЛСС, ед. Вуда	1,2±1,5	1,7±1,4	p=0,014
Число случаев снижения ЛСС на 20% и более, n (%)	26 (55,3%)	87 (78,4%)	p=0,004

**Влияние вазодилаторов на показатели гемодинамики большого круга кровообращения и производительность ЛЖ.** Мы обнаружили выраженные различия в воздействии изучаемых вазодилаторов на гемодинамику большого круга.

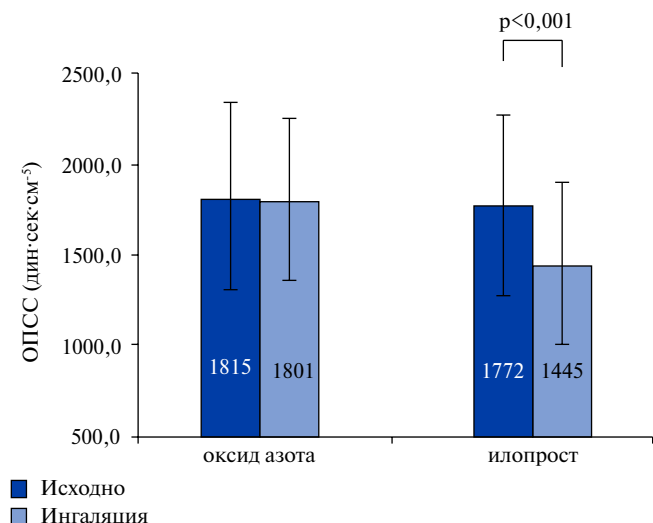
Ингаляция NO не сопровождалась значимыми изменениями в уровне общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Напротив, при использовании ИИ ОПСС значимо снижалось (рис. 1). Поскольку ОПСС является мерой постнагрузки для ЛЖ, снижение системного сосудистого сопротивления должно рассматриваться как положительный фактор для пациентов с СН-нФВ. Неблагоприятным последствием уменьшения сопротивления большого круга было снижение среднего артериального давления (АДср.) с 79,7±10 до 74,8±11,5 мм рт.ст. (p<0,001). В 15 случаях наблюдались кратковременные эпизоды артериальной гипотонии со снижением систолического давления менее 90 мм рт.ст. На фоне

ингаляции NO статистически значимых различий АДср. не обнаружено (77±9,4 мм рт.ст. до теста и 78,7±9,9 мм рт.ст. при ингаляции).

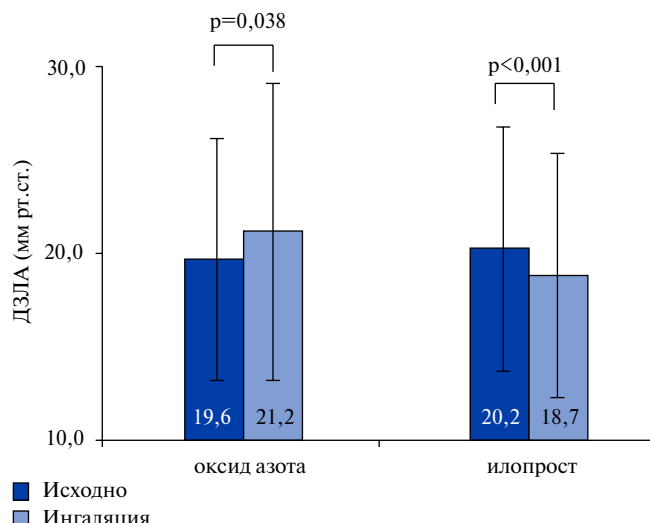
По-разному изучаемые вазодилаторы влияли на преднагрузку ЛЖ. Ингаляция NO вызывала значимое повышение ДЗЛА, что свидетельствовало о перегрузке поврежденного ЛЖ объемом. При ингаляции ИИ ДЗЛА, напротив, значимо снижалось (рис. 2).

Различия между NO и ИИ в воздействии на системную гемодинамику не ограничились разнонаправленными влияниями на пред- и постнагрузку ЛЖ. Было обнаружено значимое увеличение индекса ударного объема (ИУО), характеризующего производительность ЛЖ, на фоне ингаляции ИИ. Применение NO приводило к противоположному эффекту — ударный объем ЛЖ значимо снижался (рис. 3).

Таким образом, выполненные исследования продемонстрировали однонаправленные влияния NO и ИИ на малый круг кровообращения. В то же время,



**Рис. 1.** Изменение сопротивления сосудов большого круга на фоне ингаляции различных вазодилаторов малого круга кровообращения.



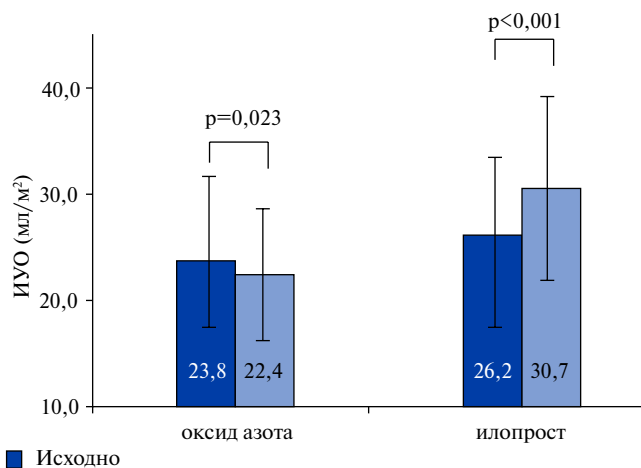
**Рис. 2.** Влияние изучаемых вазодилаторов малого круга на преднагрузку ЛЖ.

воздействие изучаемых вазодилаторов на большой круг в значительной степени различалось. Причем, если при ингаляции NO была подтверждена перегрузка преднагрузкой, ухудшающая функциональное состояние ЛЖ и ведущая к снижению его производительности, то назначение ИИ, напротив, приводило к благоприятным изменениям — снижению постнагрузки и увеличению ударного объема.

### Обсуждение

Впервые продемонстрированная в клинических условиях в конце прошлого века перегрузка объемом поврежденного ЛЖ при ингаляции NO [4, 5] послужила патофизиологическим обоснованием для запрета регулярного применения вазодилаторов малого круга у пациентов с СН-нФВ и повышенным давлением в левом предсердии. Подобные данные, указывающие на рост ДЗЛА и снижение производительности сердца при назначении NO, были получены и в нашем исследовании (рис. 2, рис. 3). В то же время, ИИ — вазодилатор, который считается высокоселективным для малого круга при ингаляционном введении, — продемонстрировал не только отсутствие объемной перегрузки, но и рост производительности ЛЖ (рис. 2, рис. 3). Выполненное ранее Sablotzki A, et al. на выборке из 14 пациентов подобное сравнительное исследование показало похожие результаты, однако авторы не выявили причин различий в гемодинамических эффектах NO и ИИ [10]. В отличие от указанной работы, мы обнаружили значительную разницу в воздействии NO и ИИ на ОПСС (рис. 1), с которой и связываем разнонаправленные влияния на функцию ЛЖ.

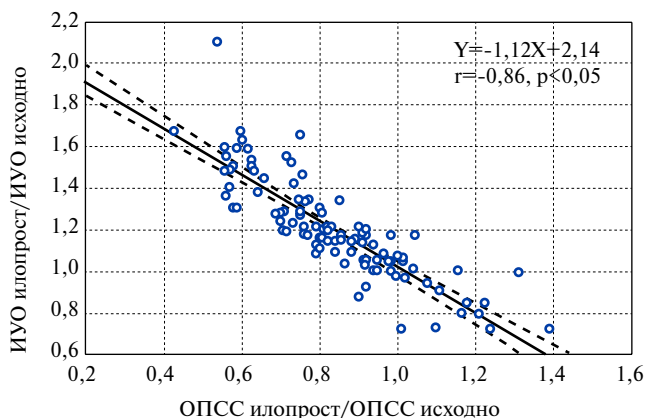
Хорошо известно, что постнагрузка, во многом определяемая сопротивлением сосудистого русла



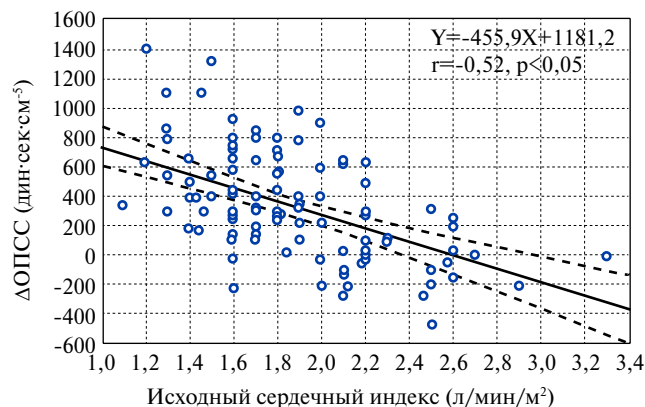
**Рис. 3.** Изменение производительности ЛЖ на фоне ингаляции различных вазодилаторов малого круга кровообращения.

большого круга, является важнейшей детерминантой производительности ЛЖ. По нашему мнению, именно снижение ОПСС было основной причиной увеличения ударного объема при ингаляции ИИ. Указанное предположение подтверждается выявленной отрицательной взаимосвязью с коэффициентом корреляции  $-0,86$  между изменениями ОПСС и ИУО (рис. 4). Это свидетельствует о том, что чем выраженнее на фоне ингаляции ИИ снижалось сопротивление большого круга, а соответственно, и постнагрузка для ЛЖ, тем больше возрастал его выброс.

Вероятно, при ингаляции ИИ поврежденный ЛЖ мог эффективно функционировать в условиях вазоплегии малого круга с закономерным ростом объемной нагрузки именно вследствие значимого снижения постнагрузки и увеличения производительности.



**Рис. 4.** Взаимосвязь между изменениями ударного объема ЛЖ и изменениями сосудистого сопротивления большого круга при ингаляции ИИ. Значимая отрицательная корреляция с коэффициентом — 0,86.



**Рис. 5.** Выявленная взаимосвязь между исходным сердечным индексом и изменениями сосудистого сопротивления большого круга при ингаляции ИИ. Значимая отрицательная корреляция с коэффициентом -0,52.

Не было обнаружено увеличения ДЗЛА, напротив, этот показатель снижлся (рис. 2).

Примечательно то, что в первых исследованиях гемодинамических эффектов ингаляции ИИ у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ никакого влияния на сопротивление большого круга и АД обнаружено не было [10], что, возможно, было связано с применением пневматических небулайзеров и малым проникновением препарата в системный кровоток. Впервые значимое снижение ОПСС при ингаляции ИИ пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ показали Sablotzki A, et al. (2006). В этом исследовании авторы стали использовать ультразвуковой небулайзер с высокой производительностью и эффективной доставкой препарата в альвеолы, что обеспечивало попадание ИИ не только в легочный, но и в системный кровоток [11]. Однако, даже при использовании ультразвуковых небулайзеров, артериальная гипотония и снижение ОПСС считаются малохарактерными при ингаляции ИИ пациентам с первичной ЛАГ [12]. Мы предполагаем, что причиной быстрого и значимого попадания препарата в большой круг может быть низкий минутный объем кровообращения у пациентов с СН-нФВ. Для проверки данной гипотезы мы изучили взаимосвязь между системным влиянием препарата (разницей между исходным ОПСС и ОПСС на фоне ингаляции ИИ (ΔОПСС)) и исходным сердечным индексом пациентов. Была обнаружена отрицательная корреляция с коэффициентом -0,52 (рис. 5), свидетельствующая о более значимом воздействии ИИ на артериальное русло у пациентов с исходно меньшим сердечным индексом.

Наша гипотеза об увеличении производительности сердца на фоне ингаляции ИИ у пациентов с СН-нФВ вследствие снижения постнагрузки согласуется с мнением других авторов [11]. Однако существует альтернативная точка зрения, согласно которой у ИИ

есть прямое инотропное действие. В конце прошлого века в экспериментах на культурах кардиомиоцитов новорожденных крыс был показан опосредованный простагландинами рост содержания цАМФ и внутриклеточного кальция [13], а также увеличение содержания цАМФ и повышение частоты сокращений кардиомиоцитов при введении экзогенного простаглицлина [14]. В 2005г Kemming G, et al. продемонстрировали в эксперименте на свиньях увеличение контрактильности ЛЖ при ингаляции ИИ [15]. В клинических условиях, в том числе у пациентов с СН-нФВ, прямые инотропные эффекты ИИ до настоящего времени не исследовались. Учитывая представленные выше данные, мы не можем отрицать возможности подобного инотропного эффекта при ингаляции ИИ в исследуемой группе пациентов, однако в большей степени склоняемся к тому, что основной причиной повышения производительности ЛЖ было значимое снижение его постнагрузки в условиях увеличения объема наполнения за счет снижения сопротивления малого круга кровообращения.

Проведенное исследование показало, что два препарата из одной фармакологической группы вазодилаторов малого круга в условиях острого медикаментозного теста могут иметь противоположное влияние на поврежденный ЛЖ. В то время как назначение оксида азота было небезопасным ввиду объемной перегрузки и снижения производительности сердца, ингаляция ИИ оказалась благоприятной, так как разгружала ЛЖ и увеличивала его выброс. Примечательно то, что вероятной причиной подобного положительного воздействия ИИ стал его побочный, по своей сути, эффект — снижение сосудистого сопротивления большого круга кровообращения. Анализ доступных источников литературы показывает, что другой вазодилатор малого круга, силденафил, успешно применяется для снижения давления в легочной артерии

и сопротивления малого круга кровообращения у кандидатов на ТС [16, 17]. Возможно, относительная безопасность силденафила для пациентов с хронической СН обусловлена тем, что его гемодинамический профиль достаточно близок к ИИ и проявляется положительными изменениями, подобными обнаруженным в нашем исследовании.

### Заключение

1. При наличии активного прекапиллярного компонента ЛГ, ассоциированной с систолической дисфункцией ЛЖ, ИИ более эффективно, чем НО, снижает давление в легочной артерии и ЛСС.

2. Оксид азота и ИИ имеют противоположное влияние на состояние ЛЖ при его систолической дисфункции. Ингаляция оксида азота приводит к объемной перегрузке и снижению производительности поврежденного ЛЖ, что проявляется в повышении ДЗЛА и снижении ударного объема. Напро-

тив, ингаляция ИИ сопровождается повышением производительности ЛЖ без признаков его объемной перегрузки, что проявляется ростом ударного объема на фоне снижения ДЗЛА.

3. Наиболее вероятной причиной повышения производительности сердца при ингаляции ИИ пациентам с СН-нФВ является снижение постнагрузки вследствие уменьшения сосудистого сопротивления большого круга кровообращения.

**Ограничения исследования.** Представленные результаты нельзя экстраполировать на длительную терапию вазодилататорами малого круга у всех пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, поскольку в исследование были включены больные с тяжелой СН-нФВ (ФВЛЖ в выборке составляла от 11 до 33%). Кроме того, необходимо учитывать, что описанные изменения гемодинамики по сути своей являются следствием острого фармакологического теста.

### Литература

- Galiè N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
- Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 338-46.
- Yakovlev AS, Bautin AE, Tashhanov DM, et al. About mechanisms of the hemodynamic effects of pulmonary vasodilators in patients with left ventricular systolic dysfunction. In: *Translational Medicine*. Ed. E. V. Shlyakhto. 2nd Ed. St. Petersburg; 2015: 618-35. (In Russ.) Яковлев А. С., Баутин А. Е., Ташханов Д. М. и др. О механизмах гемодинамических эффектов вазодилаторов малого круга у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. В кн: *Трансляционная медицина*. Под ред. Е. В. Шлякто. Изд. 2-е. СПб; 2015. с. 618-35.
- Bocchi EA, Bacal F, Auler JO, et al. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 70-2.
- Loh E, Stampler J, Hare J, et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994; 90: 2780-85.
- Packer M. Multicentre, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure — results of the REACH-1 trial. *Circulation* 1998; 98: 1-3.
- Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195-97.
- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1268-77.
- 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.
- Sablitzki A, Hentschel T, Gruenig E, et al. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 746-52.
- Sablitzki A, Hentschel T, Hofmann S, et al. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates-experiences with 45 cases. *J Clin Anesth* 2006; 18: 108-13.
- Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European respiratory journal*. 2008; 31: 881-901.
- Rebsamen MC, Church DJ, Morabito D, et al. Role of cAMP and calcium influx in endothelin-1-induced ANP release in rat cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1997; 273: E922-31.
- Church DJ, Van der Bent V, Vallotton MB, et al. Role of prostaglandin-mediated cyclic AMP formation in protein kinase C-dependent secretion of atrial natriuretic peptide in rat cardiomyocytes. *Biochem J* 1994; 303: 217-25.
- Kemming G, Kisch-Wedel H, Flondor M, et al. Improved ventricular function during inhalation of PGI(2) aerosol partly relies on enhanced myocardial contractility. *Eur Surg Res* 2005; 37: 9-17.
- De Santo LS, Romano G, Maiello C, et al. Pulmonary artery hypertension in heart transplant recipients: how much is too much? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 864-9.
- Pons J, Leblanc M, Bernier M, et al. Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation. *JHLT* 2012; 31: 1281-87.