



Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Вазодилататоры в медицине критических состояний

Баутин А.Е.

Вазодилататоры

Лекарственные вещества, основным свойством которых в данной клинической ситуации является расширение кровеносных сосудов

Классификация

По преимущественному воздействию на соответствующий сосудистый бассейн

- о Артериальный
- о Венозные
- о Вазодилататоры малого круга кровообращения

По механизму действия

- о Прямые
- о Непрямые

Вазодилататоры непрямого действия

- о $\alpha 1$ -адреноблокаторы
- о $\alpha 2$ -агонисты
- о Ингибиторы системы ангиотензин – альдостерона (ингибиторы ренина, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов I типа к ангиотензину II)
- о Вещества, блокирующие систему эндотелина (блокаторы ферментов, занимающих ключевые позиции в системе эндотелина, блокаторы рецепторов эндотелина 1)

Вазодилататоры прямого действия

- о Блокаторы кальциевых каналов
- о Активаторы калиевых каналов (K-АТФ каналы), вызывающие гиперполяризацию мышечной стенки
- о Воздействующие на активность аденилатциклазы
- о Увеличивающие активность гуанилатциклазы

Эндотелий

Активаторы ГЦ

NO

Гуанилат
циклаза

чувствительность
миозина к Ca^{+2}

Доноры NO

ГТФ

ГМФ

цГМФ

ВЫХОД
 Ca^{+2} из
ретикулума

Ингибиторы
ФДЭ V

Фосфодиэстераза V

Заккрытие
 Ca^{+2}
каналов
мембраны

Активаторы b2 адренорецепторов

Аденилат
циклаза

Простагландин I₂

Простагландин E₁

АТФ

АМФ

цАМФ

ВЫХОД
Ca⁺² из
ретикулума

Ингибиторы
ФДЭ III

Фосфодиэстераза III

Неотложные состояния, при которых необходимо назначение вазодилататоров

Острая коронарная недостаточность

Рефрактерная артериальная гипертензия.
Необходимость в управлении артериальным давлением

Острая сердечная недостаточность
Кардиогенный отек легких
Синдром малого сердечного выброса

Декомпенсация легочной артериальной гипертензии

Правожелудочковая сердечная недостаточность

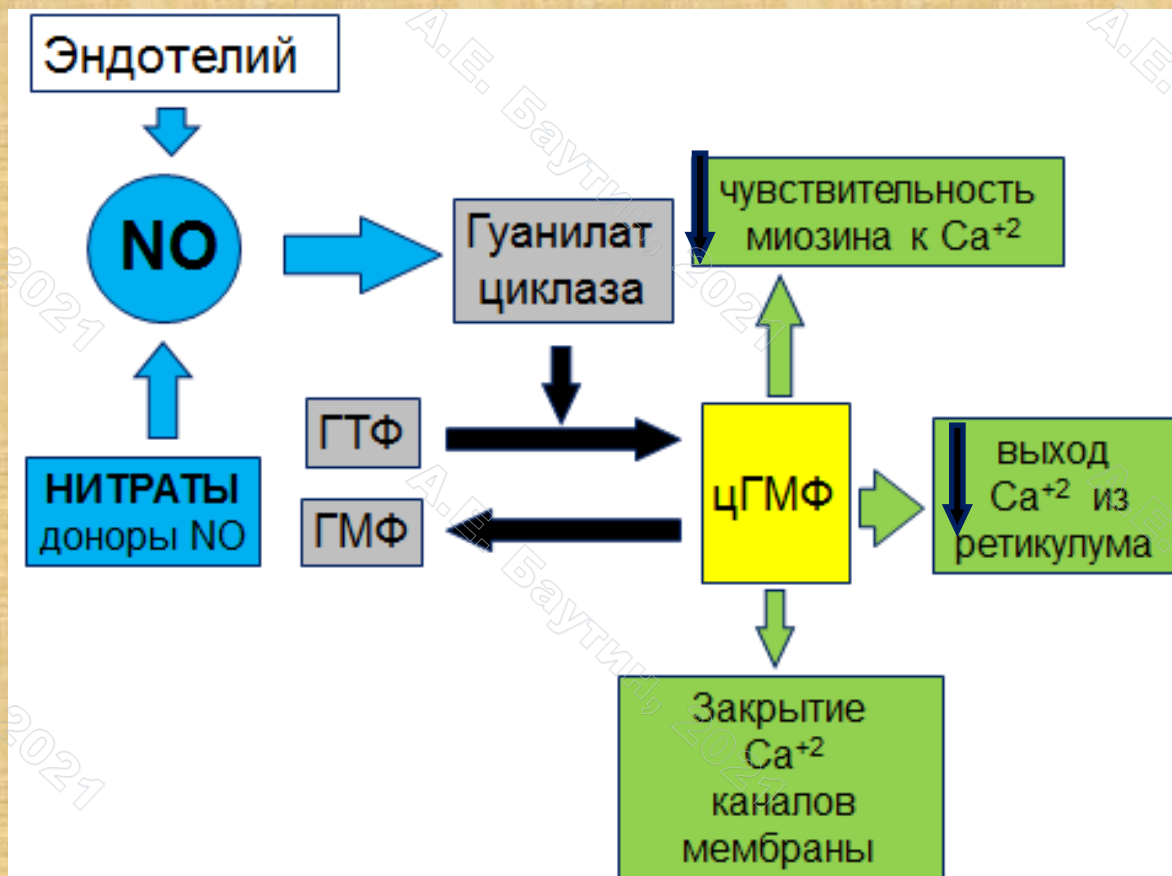
Острая дыхательная недостаточность

Острая коронарная недостаточность

Нитраты

Прямые вазодилататоры

Освобождение NO → активация гуанилатциклазы
→ повышение содержания в гладкомышечных
клетках цГМФ → вазодилатация



Нитраты

Препарат	Большой круг		Малый круг
	артерии	вены	
Нитроглицерин	↓	↓↓↓	↓
Изосорбида динитрат	↓	↓↓↓	↓
Нитропруссид Na	↓↓↓	↓	↓↓

Препарат	Пост нагрузка	Пред нагрузка	Выброс ЛЖ	Выброс ПЖ
Нитроглицерин	↓	↓↓↓	-/+	0/+
Изосорбида динитрат	↓	↓↓↓	-/+	0/+
Нитропруссид Na	↓↓↓	↓	0/+	0/+

Нитраты

Препарат	В/в	Сублингвально	Дермальный крем
Нитроглицерин	+	+	+
Изосорбида динитрат	+	+	-
Нитропруссид Na	+	-	-

Препарат	Адсорбция ПВХ	Фото деградация	Токсичность
Нитроглицерин	+	+	метгемоглобин +
Изосорбида динитрат	+	-	метгемоглобин +
Нитропруссид Na	+	++	цианидная ++

Нитраты



European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Вазодилататор	Дозировка
Нитроглицерин	Начинать с 10-20 мкг/мин, повышая до 200 мкг/мин
Изосорбида динитрат	Начинать с 1 мг/час, повышая до 10 мг/час
Нитропруссид	Начинать с 0,3 мкг/кг/мин и повышая до 5 мкг/кг/мин

Препарат	в/в болюс	в/в инфузия
Нитроглицерин	50 – 100 мкг	0,1 - 2,5 мкг/кг/мин
Изосорбида динитрат	100 – 200 мкг	0,3 - 2,5 мкг/кг/мин
Нитропруссид Na	-	0,2 - 2 мкг/кг/мин

В покое PvO_2 крови коронарного синуса менее 27 мм Hg, SvO_2 менее 50%. Таким образом, увеличение потребности может обеспечиваться только за счет увеличения коронарного кровотока

Ишемия миокарда

↑
потребления
кислорода

↓
доставки
кислорода

↑ преднагрузка
↑ постнагрузка
↑ контрактильность
тахикардия

Тромбоз
коронарной
артерии

Разрушение
атеросклеротической
бляшки

Терапия острой коронарной недостаточности

**Поддержание баланса между
потреблением и доставкой кислорода**

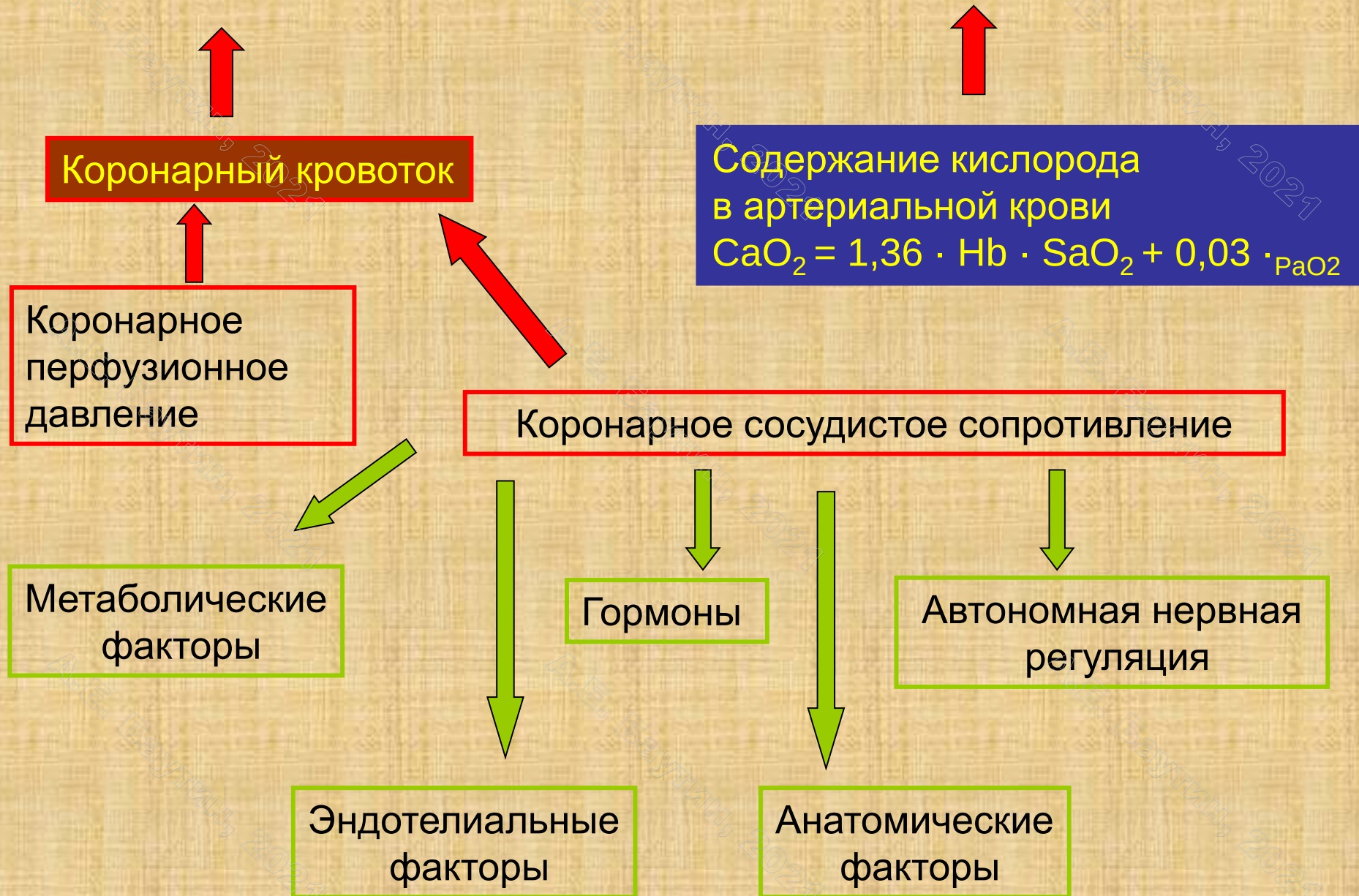


**потребления
кислорода**



**доставки
кислорода**

Доставка кислорода



КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

Кардиологическому больному в нестабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л	IIС
Больному с острым коронарным синдромом РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л	IA

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 372—435

Коронарный кровоток

Коронарное сосудистое сопротивление

	Увеличение коронарного сосудистого сопротивления	Снижение коронарного сосудистого сопротивления
Метаболические факторы	$\uparrow O_2$, $\downarrow CO_2$, $\downarrow H^+$	$\downarrow O_2$, $\uparrow CO_2$, $\uparrow H^+$ лактат, аденозин
Автономная нервная система	$\uparrow \alpha$ – адренергического тонуса $\uparrow$ холинергического тонуса	$\uparrow \beta$ -адренергического тонуса
Гормональные факторы	$\uparrow$ вазопрессина $\uparrow$ ангиотензина $\uparrow$ тромбоксана	$\uparrow$ простациклина
Эндотелиальные факторы		$\uparrow$ оксида азота
Анатомические факторы	Объем функционирующего капиллярного русла Коллатерали	

Коронарный кровоток

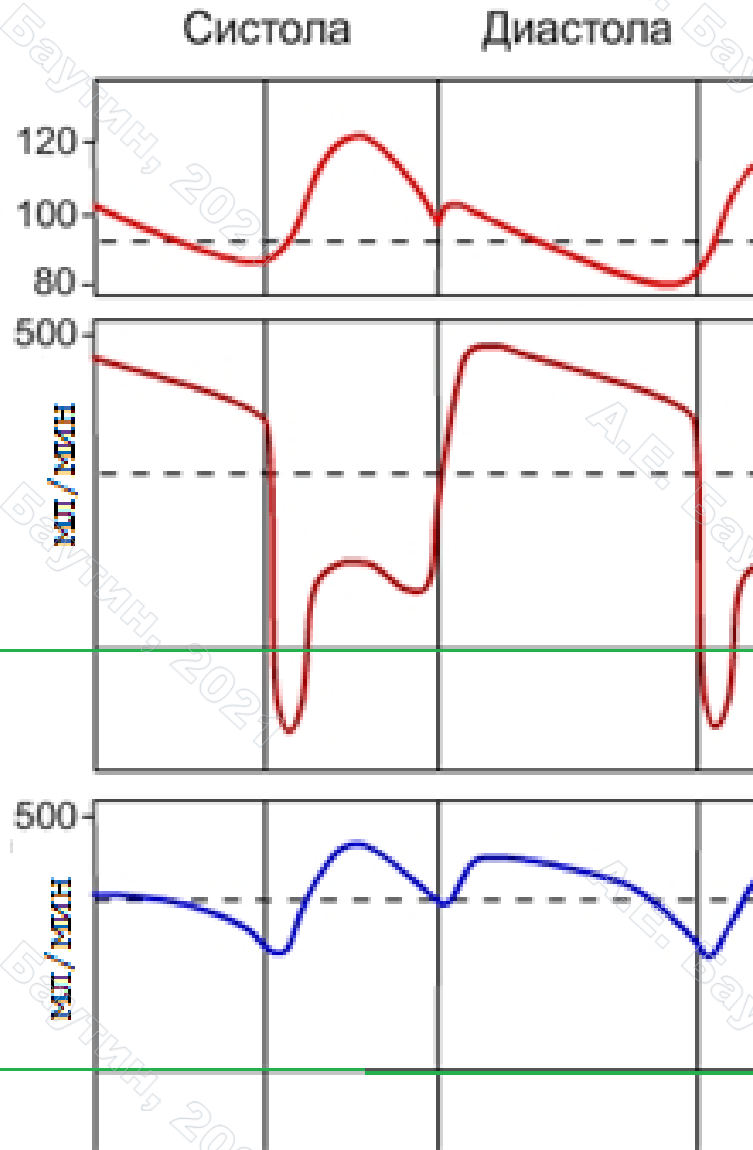
Артериальное
давление

Кровоток по левой
коронарной артерии

Нулевой кровоток

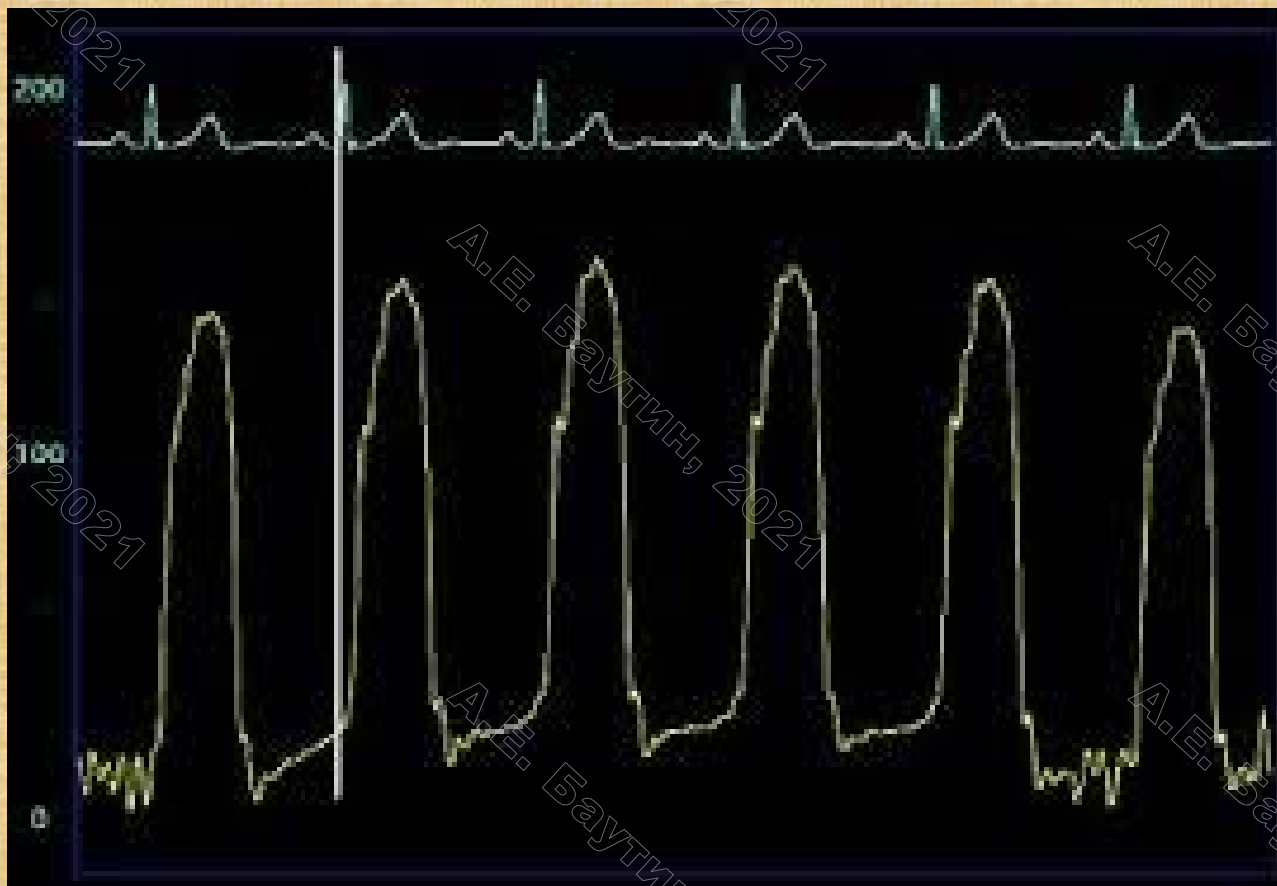
Кровоток по правой
коронарной артерии

Нулевой кровоток



Коронарное перфузионное давление

$$\text{КПД} = \text{АДдиаст} - \text{КДДЛЖ}$$

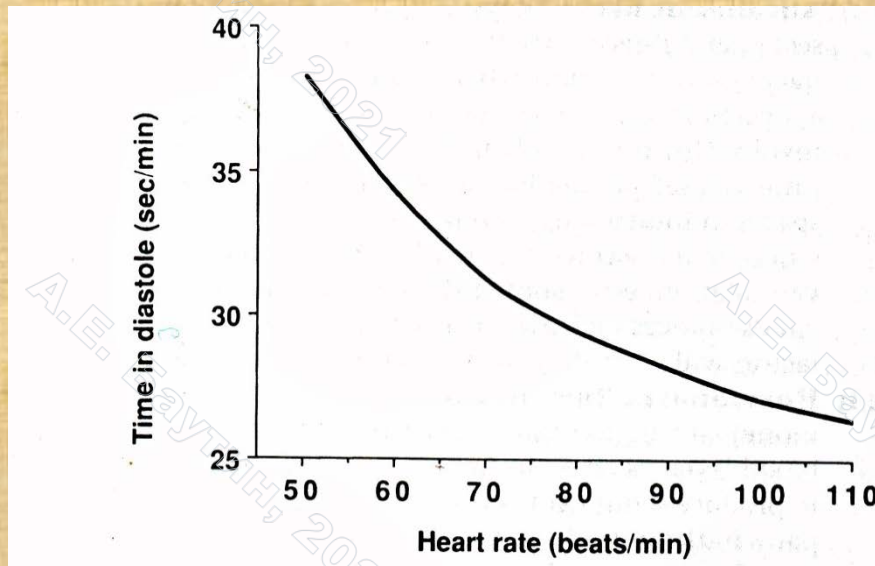


КДДЛЖ = 8-12 мм рт. ст.

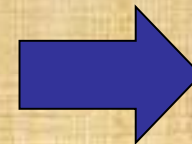
Коронарный кровоток

Коронарное перфузионное давление

85% коронарного кровотока осуществляется в диастолу
15% — в систолу (эпикардимальные зоны)



$$\text{КПД} = \text{АДдиаст} - \text{КДДЛЖ}$$



↑ Диастолическое
артериальное
давление

↓ КДДЛЖ

↓ ЧСС

Терапия острой коронарной недостаточности

**Поддержание баланса между
потреблением и доставкой кислорода**



**потребления
кислорода**



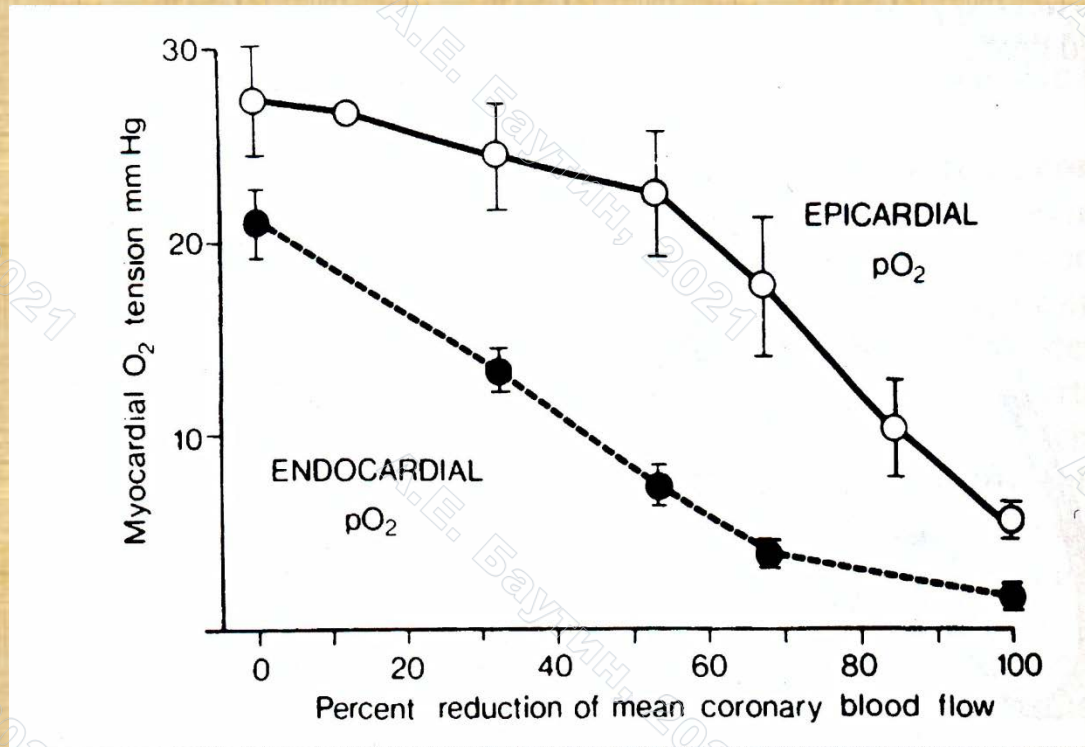
**доставки
кислорода**

Потребление кислорода

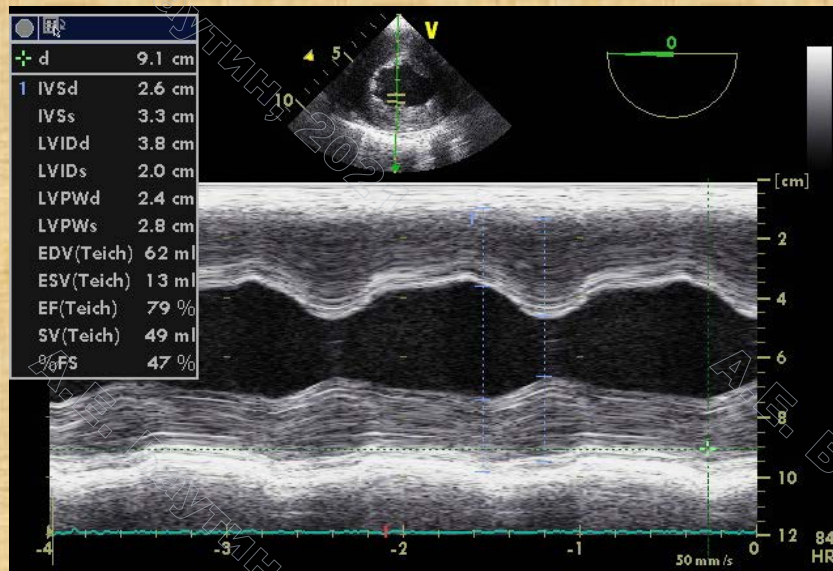
ЧСС

Контрактильность

Напряжение миокарда



Напряжение = давление · радиус /(2· толщина стенки)



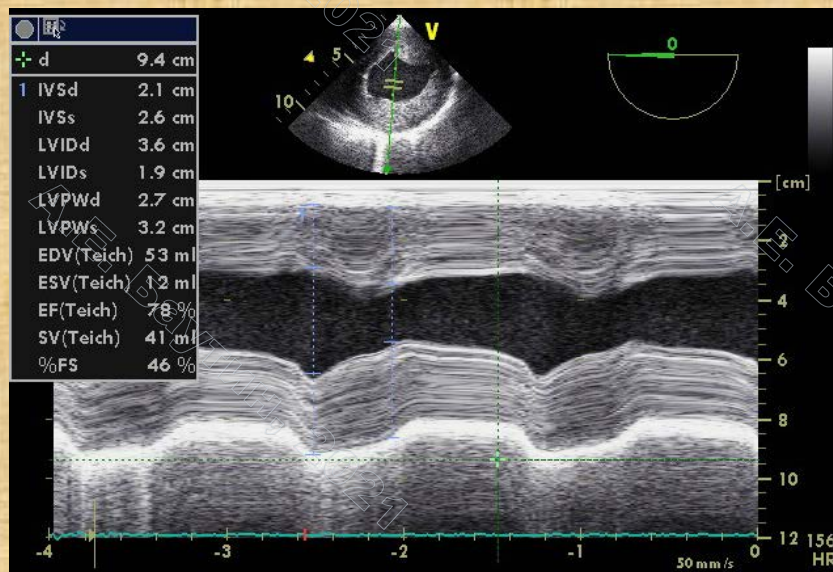
АД = 136/65 мм рт.ст.,
ESWS= 55 дин*см²



Инфузия изосорбида
0,4 мкг/кг/мин



АД = 116/55 мм рт.ст.,
ESWS= 29 дин*см²



Кислородный баланс

Показатель		Потребление	Доставка	Кислородный баланс
ЧСС	Брадикардия	↓	↑	Положительный
	Тахикардия	↑	↓	Отрицательный
Пост-нагрузка	АД сред высокое	↑	↑	Варьирует
	АД сред низкое	↓	↓	Варьирует
Пред-нагрузка	ДЗЛК повышенное	↑	↓	Отрицательный
	ДЗЛК пониженное	↓	↑	Положительный
Темпера-тура	Повышенная	↑	0	Отрицательный
	Пониженная	↑ ↓	↓	Варьирует

Эффекты нитропрепаратов при острой ишемии миокарда

Расширение коронарных артерий

Снижение преднагрузки

Повышение доставки кислорода снижение КДДЛЖ

Снижение потребления кислорода
снижение работы ЛЖ; снижение напряжения стенки ЛЖ

Снижение постнагрузки

Снижение потребления кислорода
снижение работы ЛЖ

Вторичный антиаритмический эффект

Вторичное повышение производительности сердца

Нитропрепараты при острой ишемии миокарда

Сублингвальные аэрозоли

о Нитроглицерин — 400 мкг/доза

о Изосорбида динитрат — 1250 мкг/доза

1-2 дозы под язык

Не более 3 доз за 15 минут.

Противопоказание: артериальная гипотония,
систолическое АД менее 90 мм рт. ст.

Нитропрепараты при острой ишемии миокарда

Растворы для внутривенного введения

Нитроглицерин

- о Внутривенная инфузия 0,1 – 2,5 мкг/кг/мин
- о Внутривенное болюсное введение 50-100 мкг

Изосорбида динитрат

- о Внутривенная инфузия 0,3 – 2,5 мкг/кг/мин
- о Внутривенное болюсное введение 100-200 мкг/кг/мин
- о Интракоронарное введение — до 1000 мкг

Effect of Intravenous Isosorbide Dinitrate Versus Nitroglycerin on Elevated Pulmonary Arterial Wedge Pressure During Acute Myocardial Infarction

GUILLERMO B. CINTRON, MD, STEPHEN P. GLASSER, MD,
BARBARA ARCE WESTON, RN, ESTEBAN LINARES, MD, C. RICHARD CONTI, MD,
and PARTICIPATING INVESTIGATORS*

International Experience with Nitrates
Cardiology 1991;79(suppl 2):63-69

© 1991 S. Karger AG, Basel
0008-6312/91/0796-0063\$2.75/0

Comparative Evaluation of Intravenous Isosorbide Dinitrate and Nitroglycerin in Patients with Acute Myocardial Infarction

E.I. Zharov, A.L. Vertkin, A.I. Martynov, S.N. Salnikov

III Moscow Stomatological Institute after Semashko, Moscow, USSR

European Heart Journal (1983) **4**, 718-723

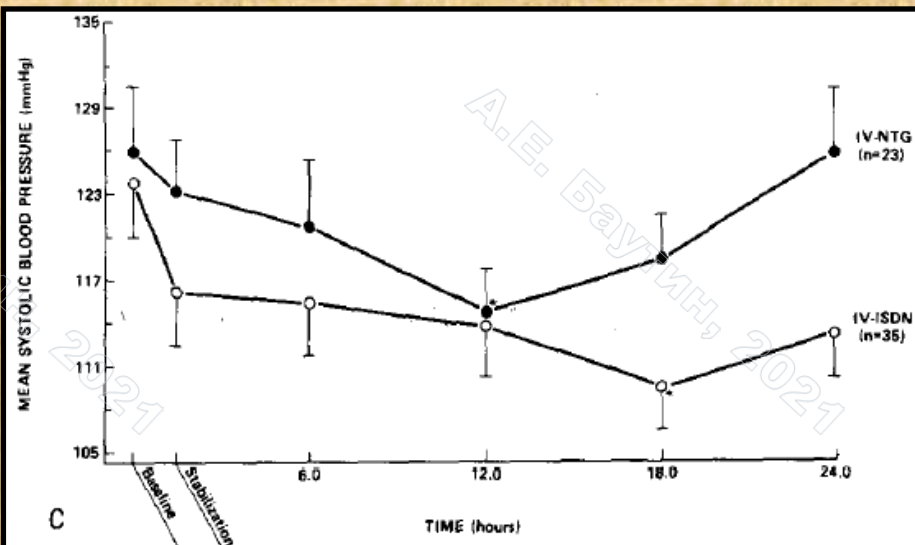
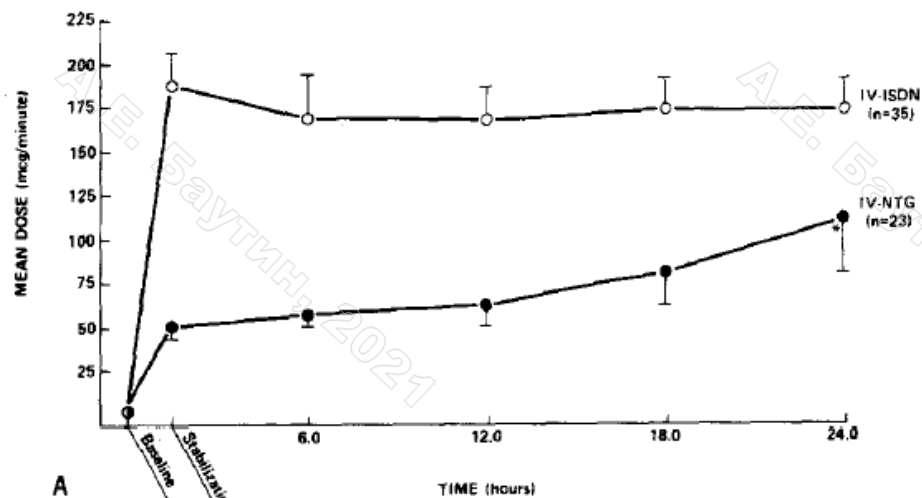
Different hemodynamic actions of trinitroglycerin and isosorbide dinitrate in patients with acute myocardial infarction

DZ. REZAKOVIC*, W. RUTISHAUSER†, L. PAVICIC*, M. POPADIC*, A. BLOCH† AND E. W. IMHOFF

*Department of Medicine, University Hospital, and University Computing Center, Zagreb, Yugoslavia
and †Center of Cardiology, Department of Medicine, University Hospital, Geneva, Switzerland

Effect of Intravenous Isosorbide Dinitrate Versus Nitroglycerin on Elevated Pulmonary Arterial Wedge Pressure During Acute Myocardial Infarction

GUILLERMO B. CINTRON, MD, STEPHEN P. GLASSER, MD,
BARBARA ARCE WESTON, RN, ESTEBAN LINARES, MD, C. RICHARD CONTI, MD,
and PARTICIPATING INVESTIGATORS*



Cintron GB, Glasser SP, Weston BA, et al Effect of intravenous isosorbide dinitrate versus nitroglycerin on elevated pulmonary arterial wedge pressure during acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1988 Jan 1;61(1):21-5. doi: 10.1016/0002-9149(88)91297-0.

2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

Recommendations for anti-ischaemic drugs in the acute phase of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Sublingual or i.v. nitrates and early initiation of beta-blocker treatment are recommended in patients with ongoing ischaemic symptoms and without contraindications.	I	C

Клинические рекомендации

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

- Внутривенная инфузия нитратов (нитроглицерина** или изосорбида динитрата**) рекомендуется для симптоматического лечения у пациентов с ИМпST и продолжающейся ишемией миокарда, артериальной гипертензией, СН. Условие: отсутствие противопоказаний (артериальная гипотония, ИМ ПЖ, использование ингибиторов фосфодиэстеразы V в предшествующие 48 часов) [36, 317, 318, 319, 333].

ЕОК IC (УУР В; УДД 2)



Клинические рекомендации

Анестезиология и реаниматология
2020, №3, с. 5-18
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>

Clinical guidelines

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2020, №3, pp. 5-18
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>

Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца

© И.Б. ЗАБОЛОТСКИХ¹, В.И. ПОТИЕВСКАЯ², А.Е. БАУТИН², Е.В. ГРИГОРЬЕВ³, С.В. ГРИГОРЬЕВ¹,
А.И. ГРИЦАН⁵, М.Ю. КИРОВ⁶, К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ⁷, В.В. СУББОТИН⁸

Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Субботин В.В. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца// Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2020. № 3. С. 5-16.

В покое PvO_2 крови коронарного синуса менее 27 мм Hg, SvO_2 менее 50%. Таким образом, увеличение потребности может обеспечиваться только за счет увеличения коронарного кровотока

Ишемия миокарда

↑
**потребления
кислорода**

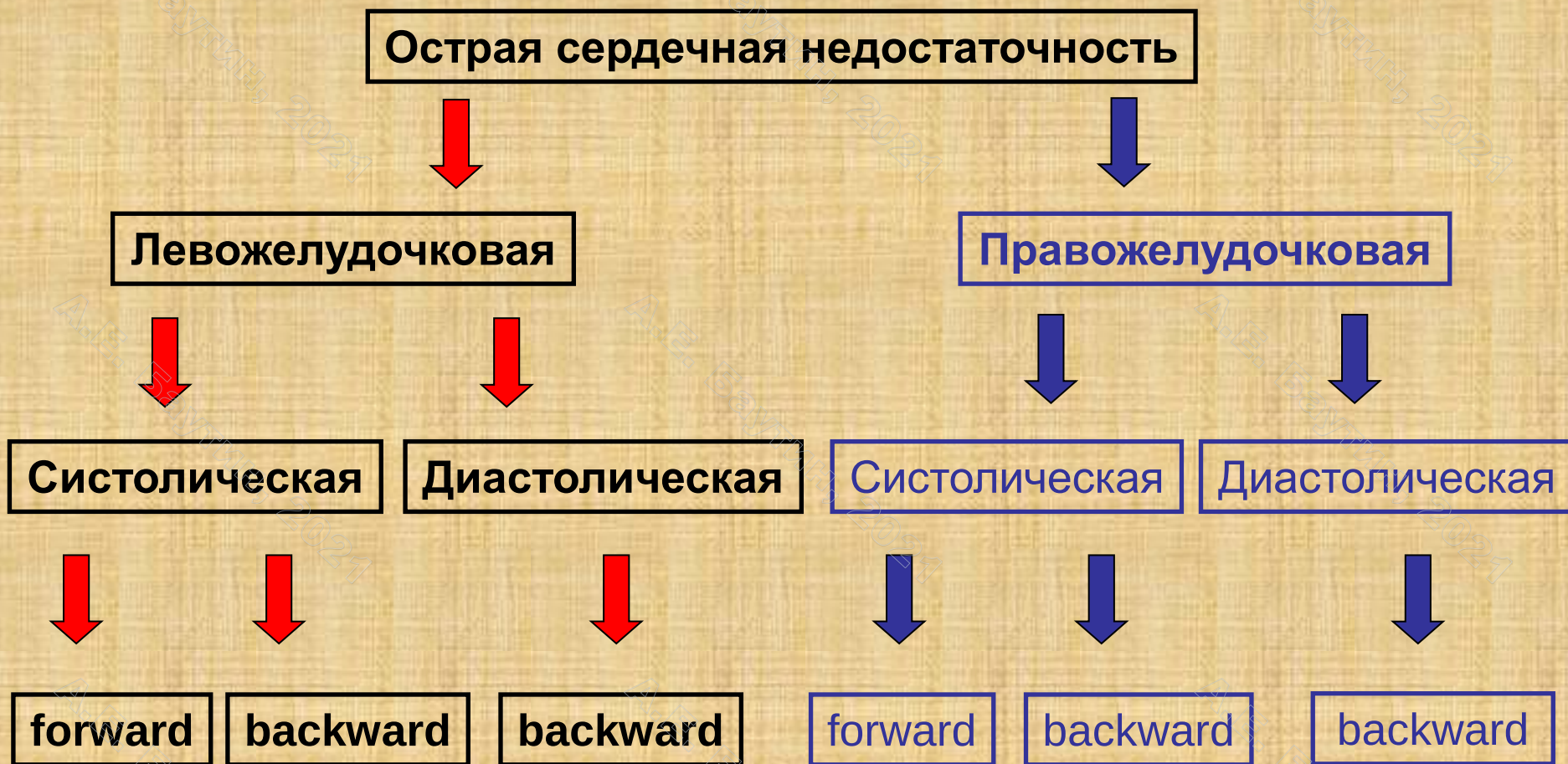
↓
**доставки
кислорода**

↑ преднагрузка
↑ постнагрузка
↑ контрактильность
тахикардия

↓ коронарное перфузионное
давление
анемия
гипоксия

Острая сердечная недостаточность

Классификация острой сердечной недостаточности



Систолическая недостаточность левого желудочка

“Backward”

**Венозная легочная
гипертензия**



**Кардиогенный
отек легких**

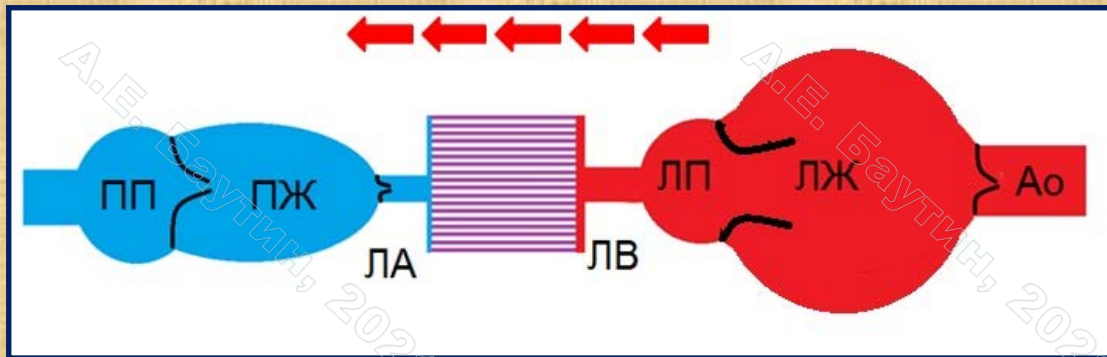
“Forward”

**Снижение
сердечного
выброса**



**Синдром малого
сердечного выброса,
кардиогенный шок**

Систолическая дисфункция левого желудочка



↑ конечно-диастолическое
давление в левом
желудочке

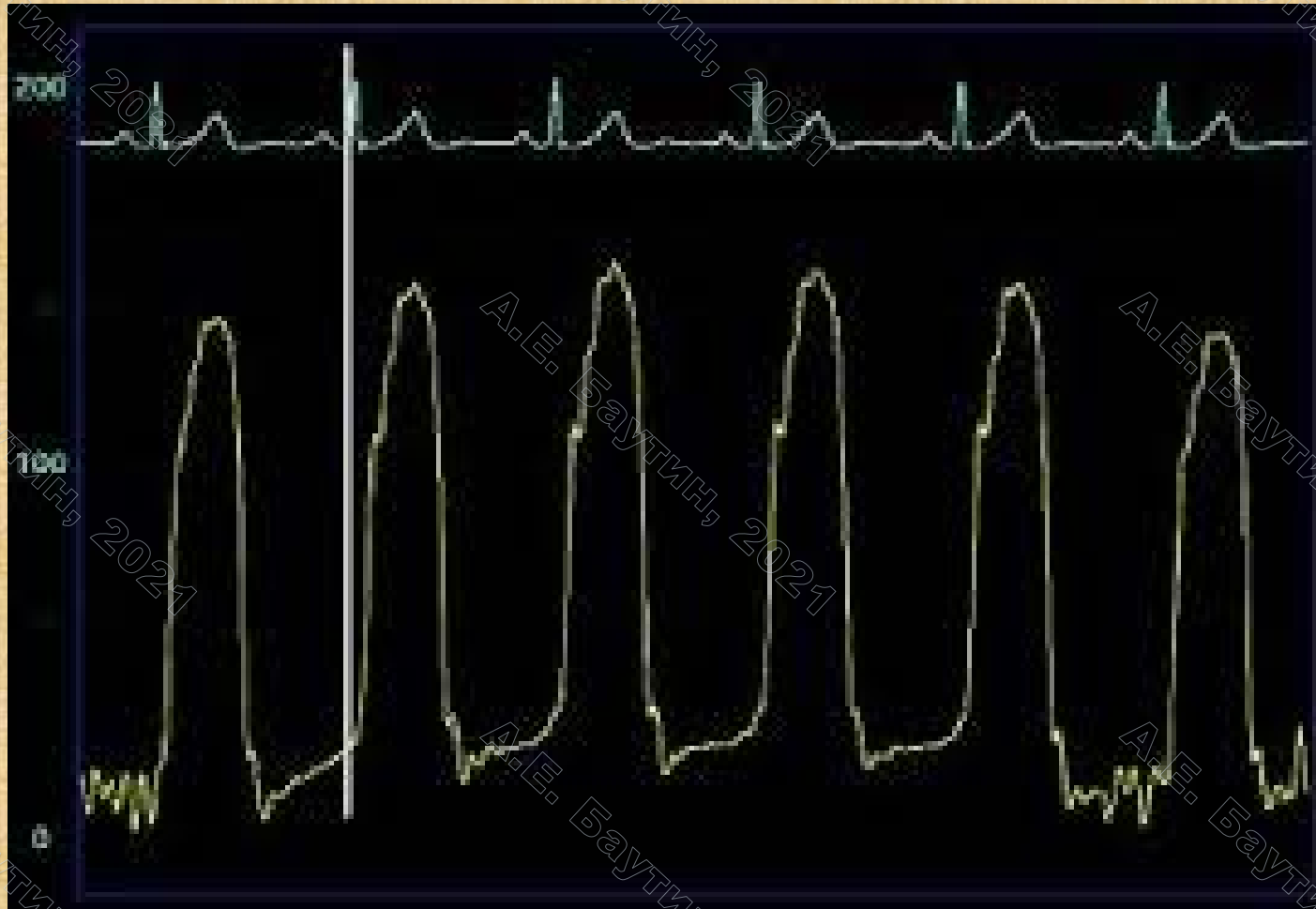


↑ давление в левом
предсердии



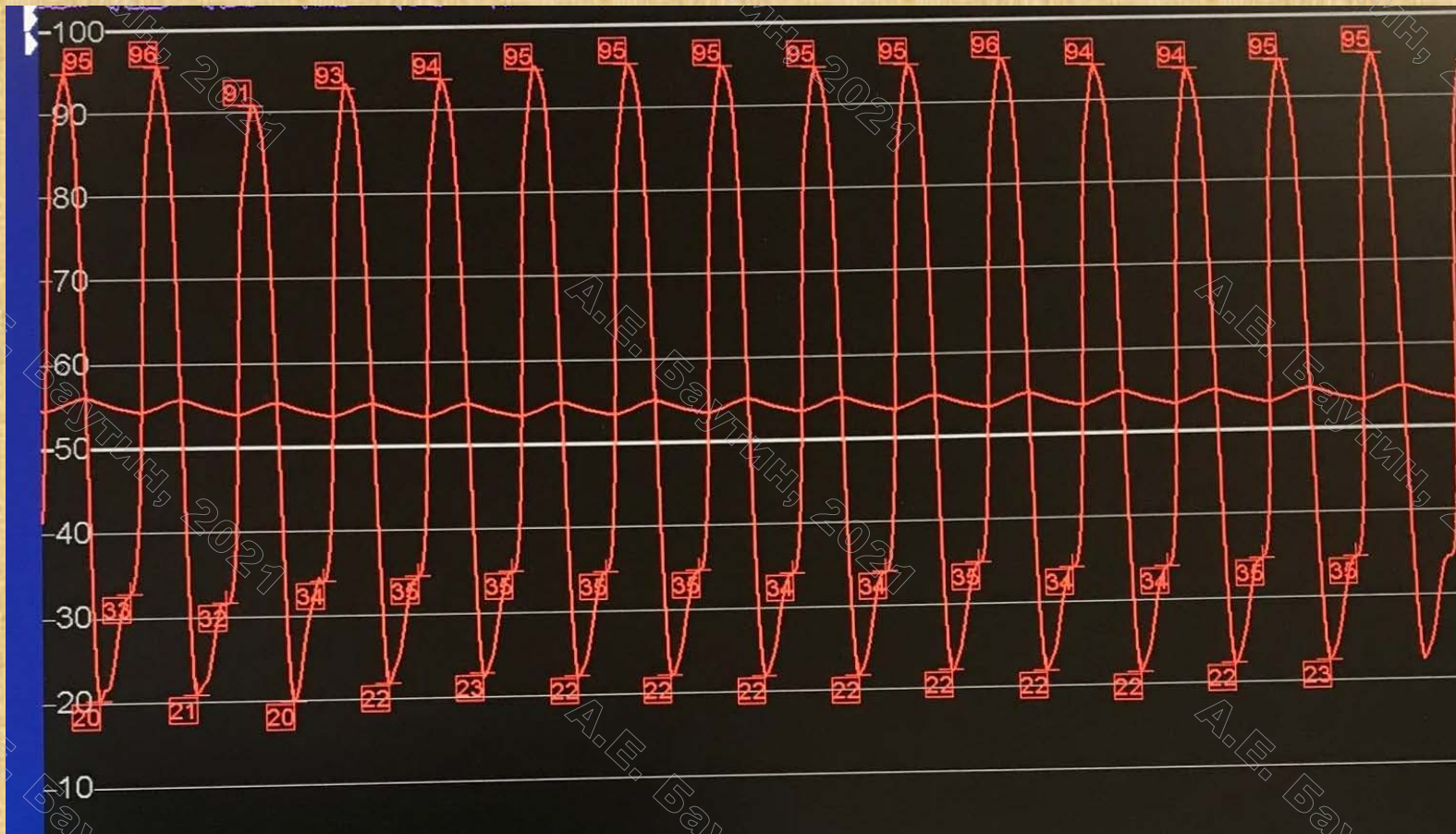
↑ давление в
легочной артерии

Конечно-диастолическое давление в нормальном левом желудочке



КДДЛЖ = 12 мм рт. ст.

Конечно-диастолическое давление в нормальном левом желудочке



КДДЛЖ = 35 мм рт. ст.

Вазодилататоры в интенсивной терапии кардиогенного отека легких

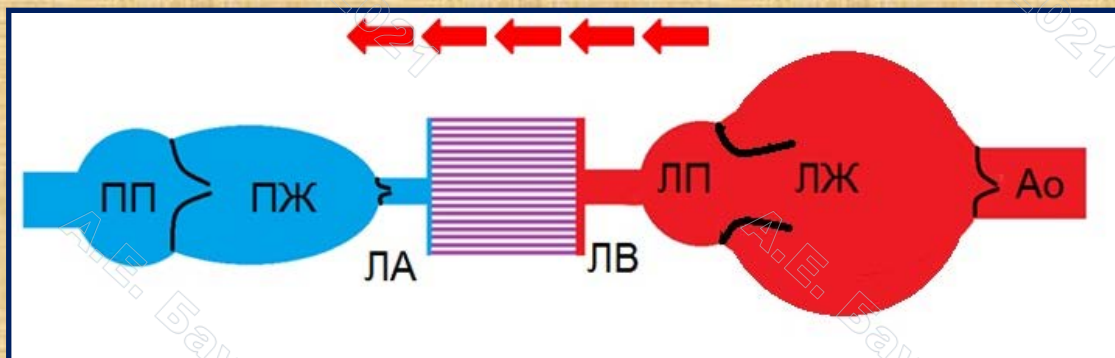
Острая сердечная недостаточность кардиогенный отек легких

Причины повышения давления в левом предсердии и развития кардиогенного отека легких

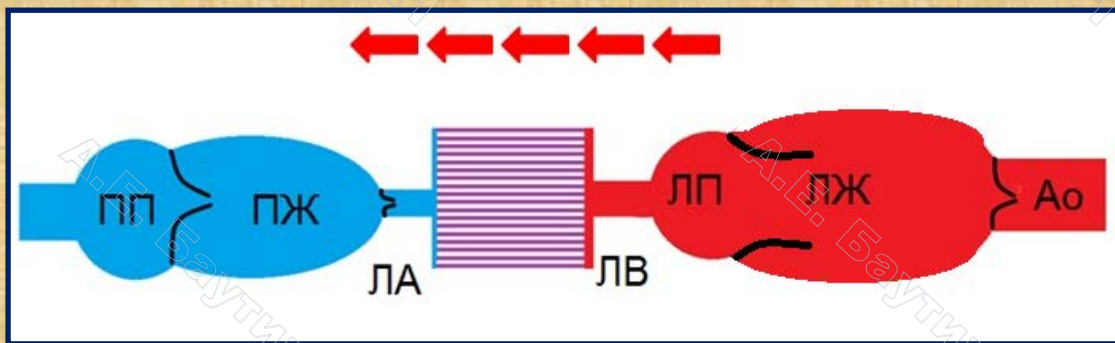
1. Повышение давления в левом предсердии при систолической дисфункции левого желудочка.
2. Повышение давления в левом предсердии при диастолической дисфункции левого желудочка.
3. Повышение давления в левом предсердии при патологии митрального клапана.

Причины развития кардиогенного отека легких

Систолическая дисфункция
левого желудочка



Диастолическая дисфункция
левого желудочка



↑
конечно-диастолическое
давление в левом
желудочке



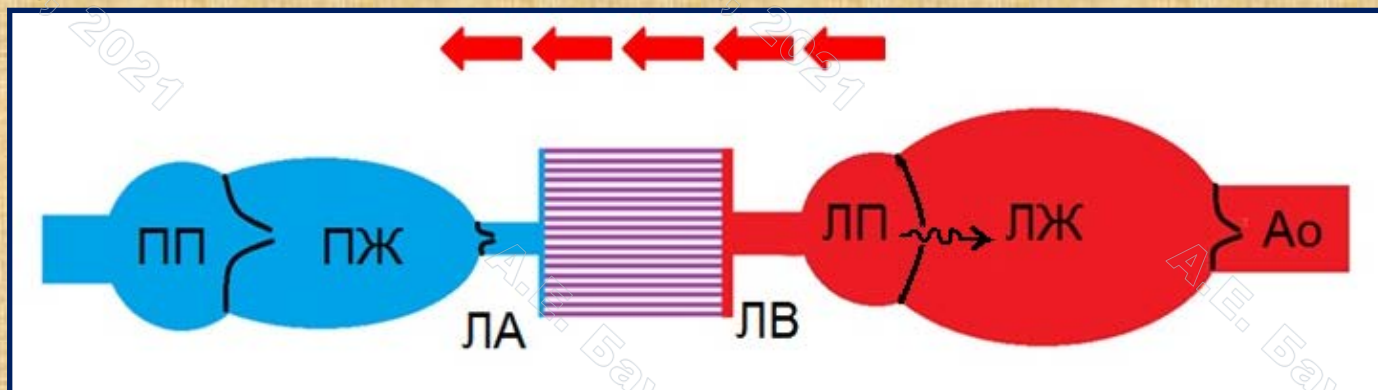
↑
давление в левом
предсердии



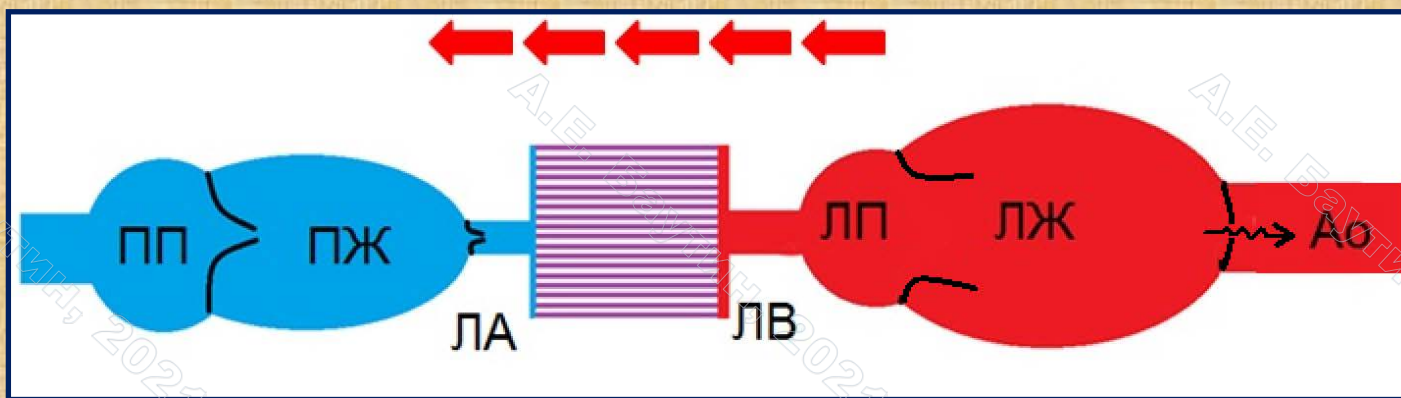
↑
давление в
легочной артерии

Причины развития кардиогенного отека легких

Патологические изменения митрального клапана



Патологические изменения аортального клапана

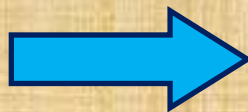


Острая сердечная недостаточность кардиогенный отек легких

Основные направления терапии

1. Купирование гипоксемии
ингаляция кислорода;
неинвазивная вентиляция легких
2. Вазодилататоры
3. Диуретики
4. Инотропные препараты с вазодилатирующим эффектом

Снижение давления
в левом предсердии



Снижение венозного застоя
в малом круге

Вазодилататоры

Вазодилататоры с преимущественным воздействием на венозное русло.

Болюсное введение. Изосорбида динитрат, по 200 мкг.

Постоянная инфузия. Изосорбида динитрат, нитроглицерин 0,3 - 2,5 мкг/кг/мин

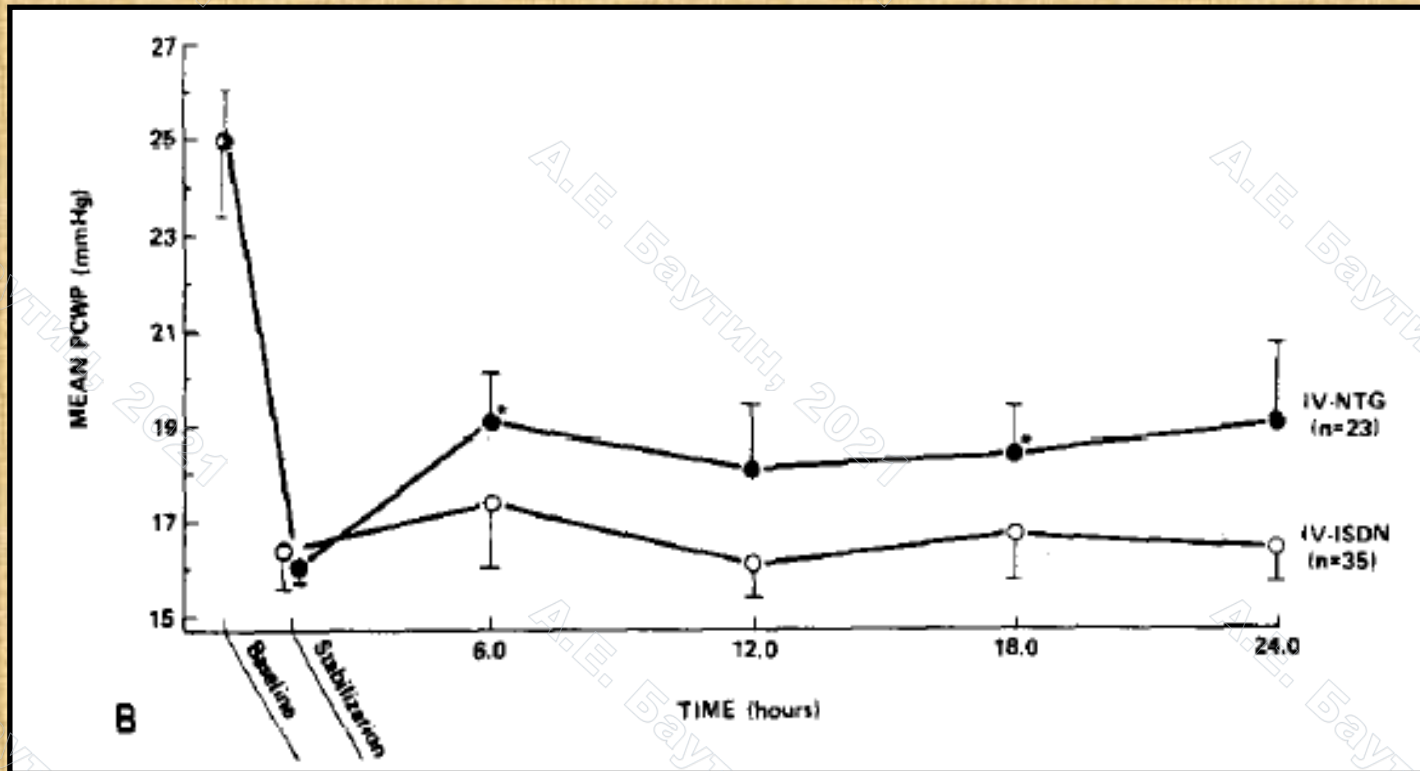
Вазодилататоры с преимущественным воздействием на артериальное русло.

Показаны при сопутствующей артериальной гипертензии.

Нитропруссид натрия, 0,3 – 2,5 мкг/кг/мин

Effect of Intravenous Isosorbide Dinitrate Versus Nitroglycerin on Elevated Pulmonary Arterial Wedge Pressure During Acute Myocardial Infarction

GUILLERMO B. CINTRON, MD, STEPHEN P. GLASSER, MD,
BARBARA ARCE WESTON, RN, ESTEBAN LINARES, MD, C. RICHARD CONTI, MD,
and PARTICIPATING INVESTIGATORS*



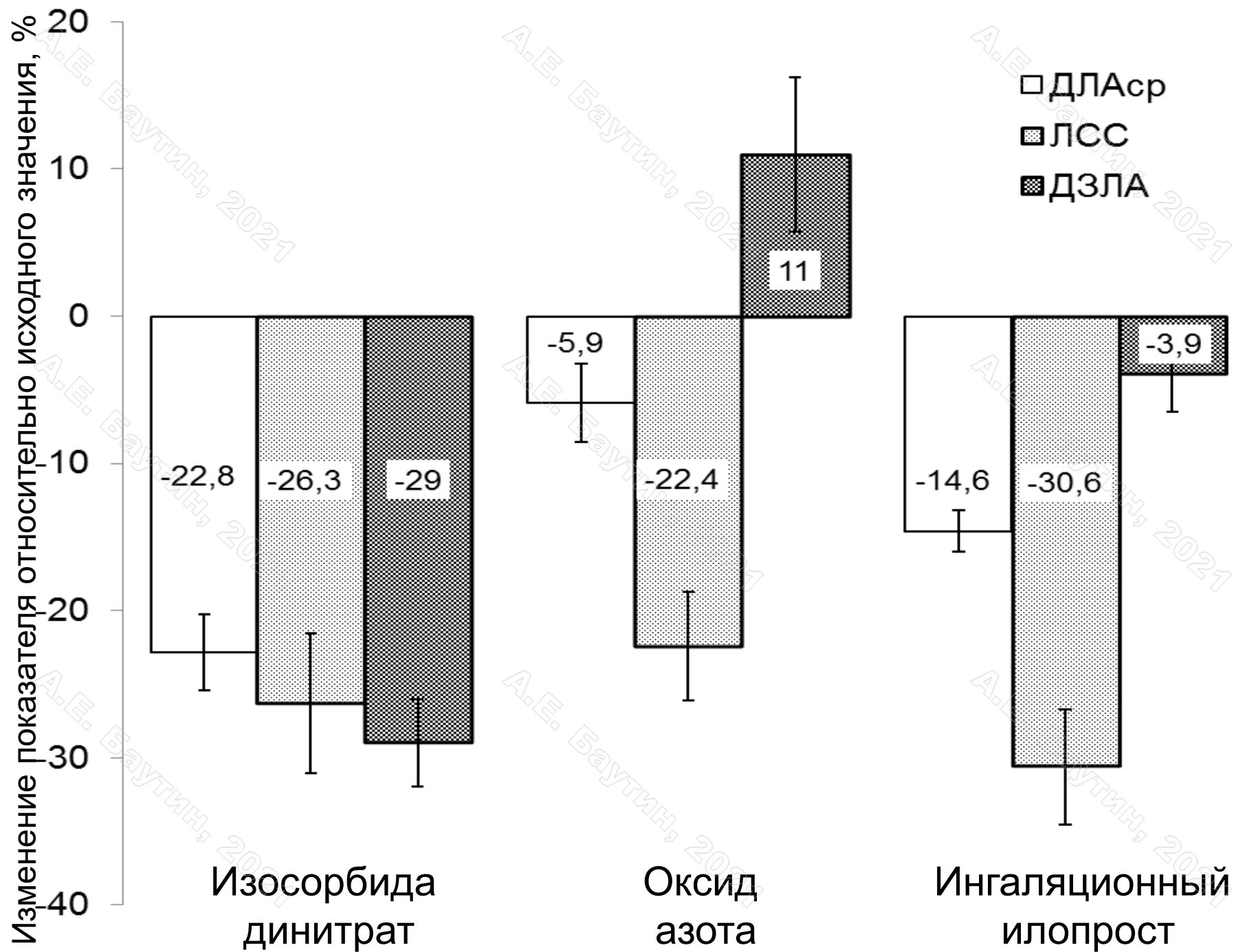
Cintron GB, Glasser SP, Weston BA, et al Effect of intravenous isosorbide dinitrate versus nitroglycerin on elevated pulmonary arterial wedge pressure during acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1988 Jan 1;61(1):21-5. doi: 10.1016/0002-9149(88)91297-0.

БАУТИН А. Е.¹, ЯКОВЛЕВ А. С.¹, РЯЗАНЦЕВА Д. А.¹,
КЛЫПА Н. Д.², МАРИЧЕВ А. О.¹, ТАШХАНОВ Д. М.¹,
ЗАЯШНИКОВ С. В.¹, АРАМ-БАЛЫК Н. В.¹, ФЕДОТОВ П. А.¹,
БОРЦОВА М. А.¹, КАРПОВА Л. И.¹, ЭТИН В. Л.¹,
КУЧЕРЕНКО В. С.¹

**Влияние снижения тонуса сосудов различных регионов
на показатели центральной гемодинамики пациентов
с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка**



Баутин А. Е., Яковлев А. С., Рязанцева Д. А. и др., Влияние снижения тонуса сосудов различных регионов на показатели центральной гемодинамики пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Том 17, №1. - С. 32 – 38.



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Вазодилататоры

Внутривенные вазодилататоры следует рассматривать для облегчения симптомов ОН у пациентов САД >90 мм рт.ст. (и без симптоматической гипотонии).
Во время введения следует контролировать симптомы пациента и АД.

Ila

B

Вазодилататор

Дозировка

Основные побочные эффекты

Нитроглицерин

Начинать с 10-20 мкг/мин,
повышая до 200 мкг/мин

Гипотензия, головная боль

Изосорбида динитрат

Начинать с 1 мг/час,
повышая до 10 мг/час

Гипотензия, головная боль

Нитропруссид

Начинать с 0,3 мкг/кг/мин
и повышая до 5 мкг/кг/мин

Гипотензия, токсичность изоцианата



Клинические рекомендации

Анестезиология и реаниматология
2019, №3, с. 5-24
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20190315>

Clinical Recommendations

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2019, №3, pp. 5-24
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20190315>

Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью

© И.Б. ЗАБОЛОТСКИХ¹, А.Е. БАУТИН², М.Н. ЗАМЯТИН³, К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ⁴, В.И. ПОТИЕВСКАЯ⁵,
Н.В. ТРЕМБАЧ¹

Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трембач Н.В. Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью// Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2019. № 3. С. 5-24.

Систолическая недостаточность левого желудочка

“Backward”

**Венозная легочная
гипертензия**



**Кардиогенный
отек легких**

“Forward”

**Снижение
сердечного
выброса**



**Синдром малого
сердечного выброса,
кардиогенный шок**

Вазодилататоры в интенсивной терапии синдрома малого сердечного выброса

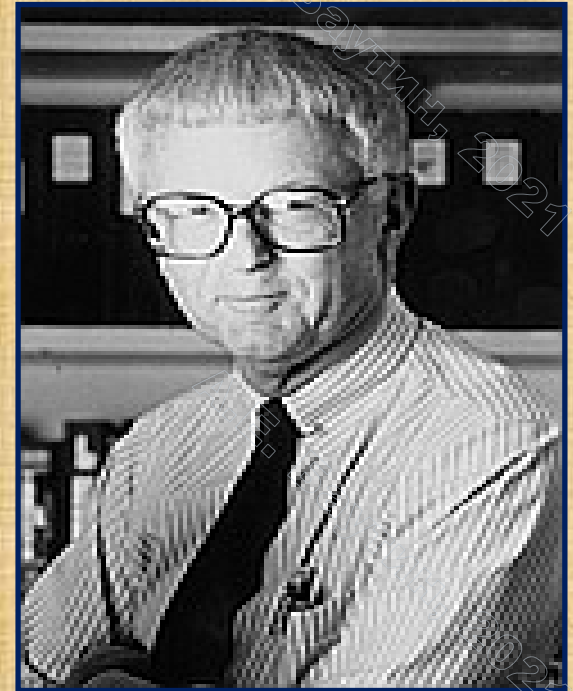
Управление производительностью сердца

Производительность сердца определяется 3 детерминантами:

Преднагрузкой, т.е. длиной мышечных волокон миокарда в конце диастолы

Постнагрузкой, т.е. величиной сопротивления, преодолеваемого миокардом во время систолы

Контракtilьностью миокарда



John Webster Kirklin (1917-2004)

Основные цели терапии

- о оптимальная преднагрузка;
- о адекватное снижение постнагрузки;
- о повышение контрактильности

Синдром низкого сердечного выброса

Алгоритм лечения синдрома низкого сердечного выброса по А.А. Еременко (Руководство по кардиоанестезиологии под редакцией А.А. Бунятына, Москва, 2005)

СИ $< 2,5$ л/мин/м²

Постнагрузка

АДср > 100
ОПСС > 2200
ДЗЛА > 15



Вазодилататоры

Контрактильность

АДср < 65
ДЗЛА > 15



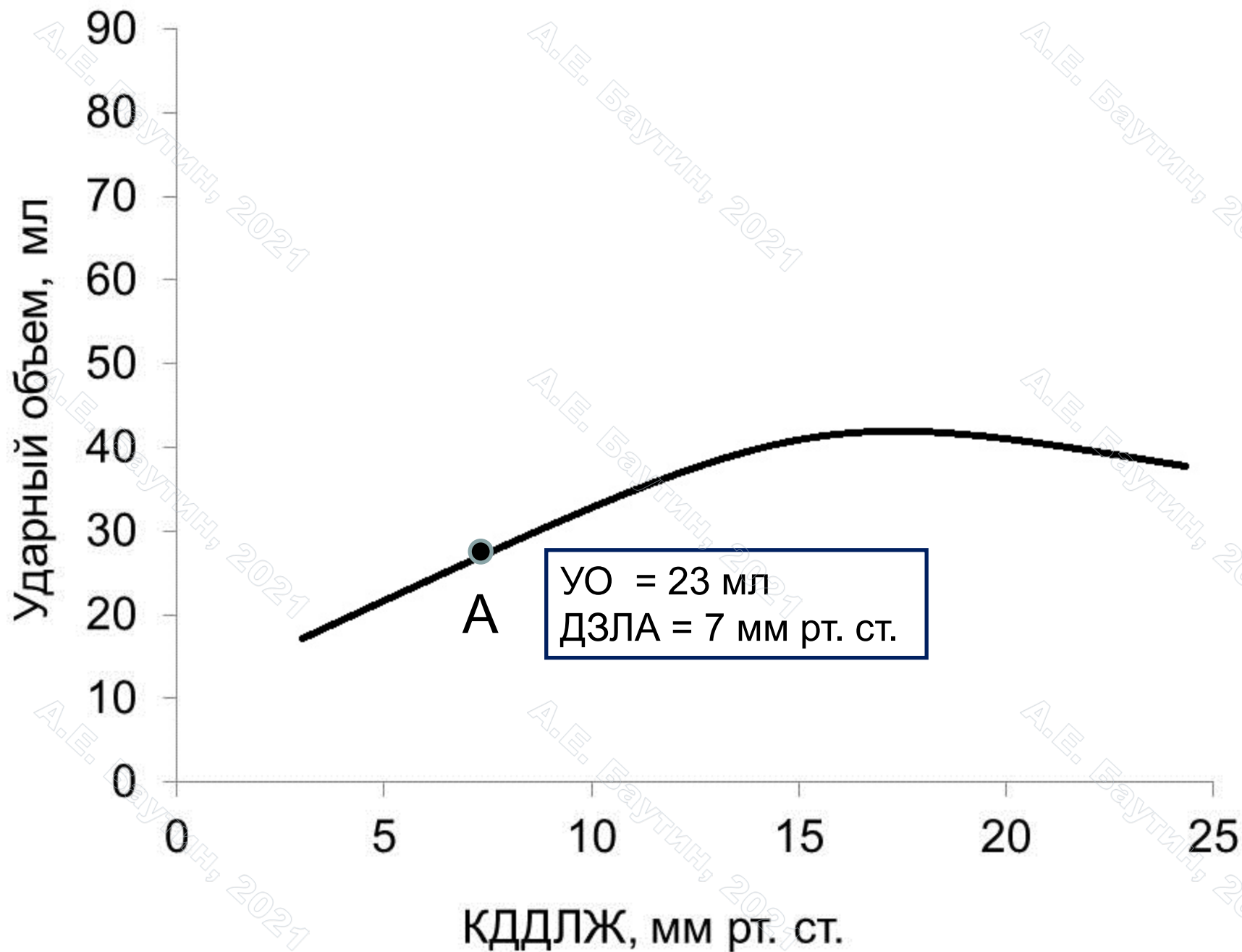
Инотропные препараты

Преднагрузка

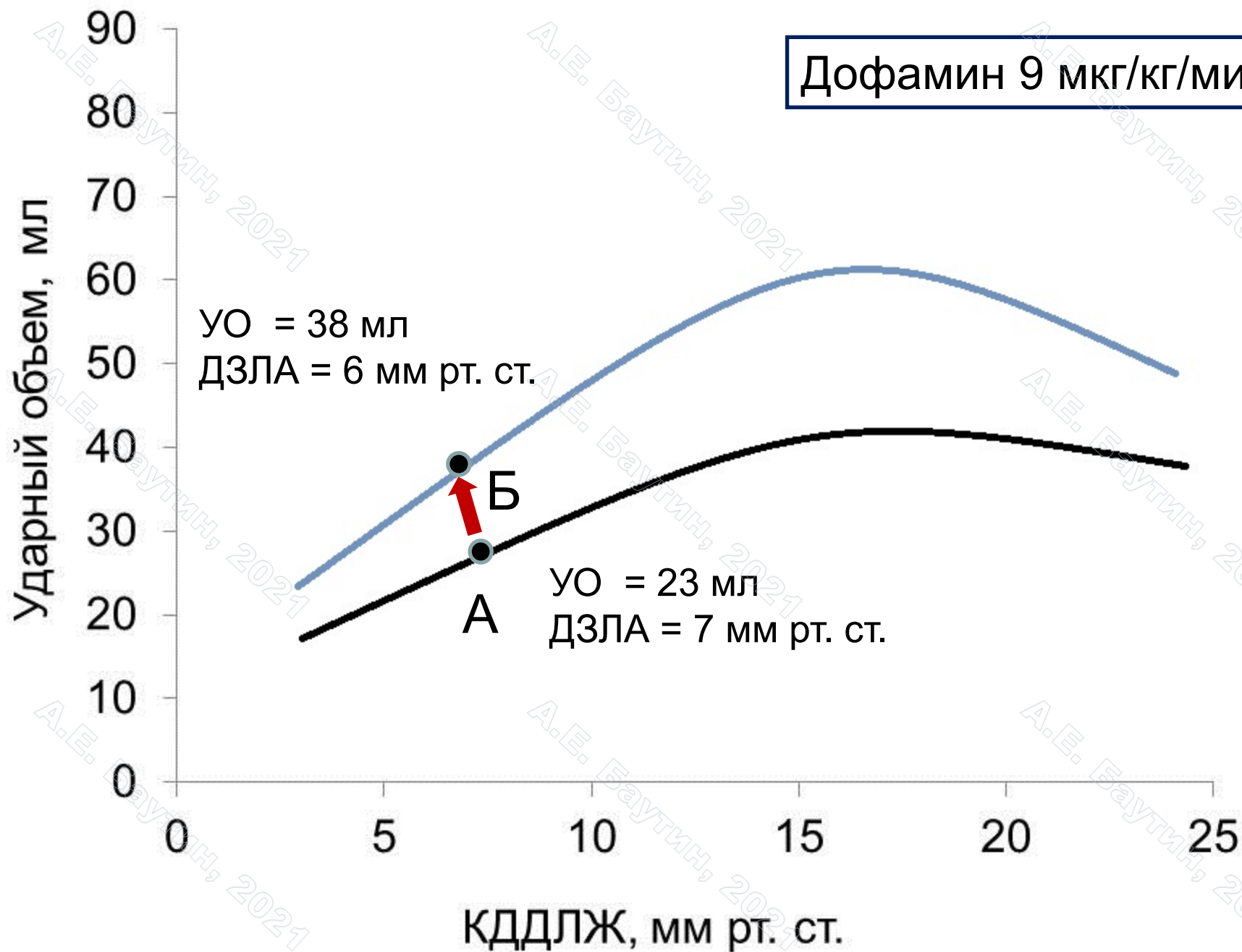
АДср < 65
ДЗЛА < 10



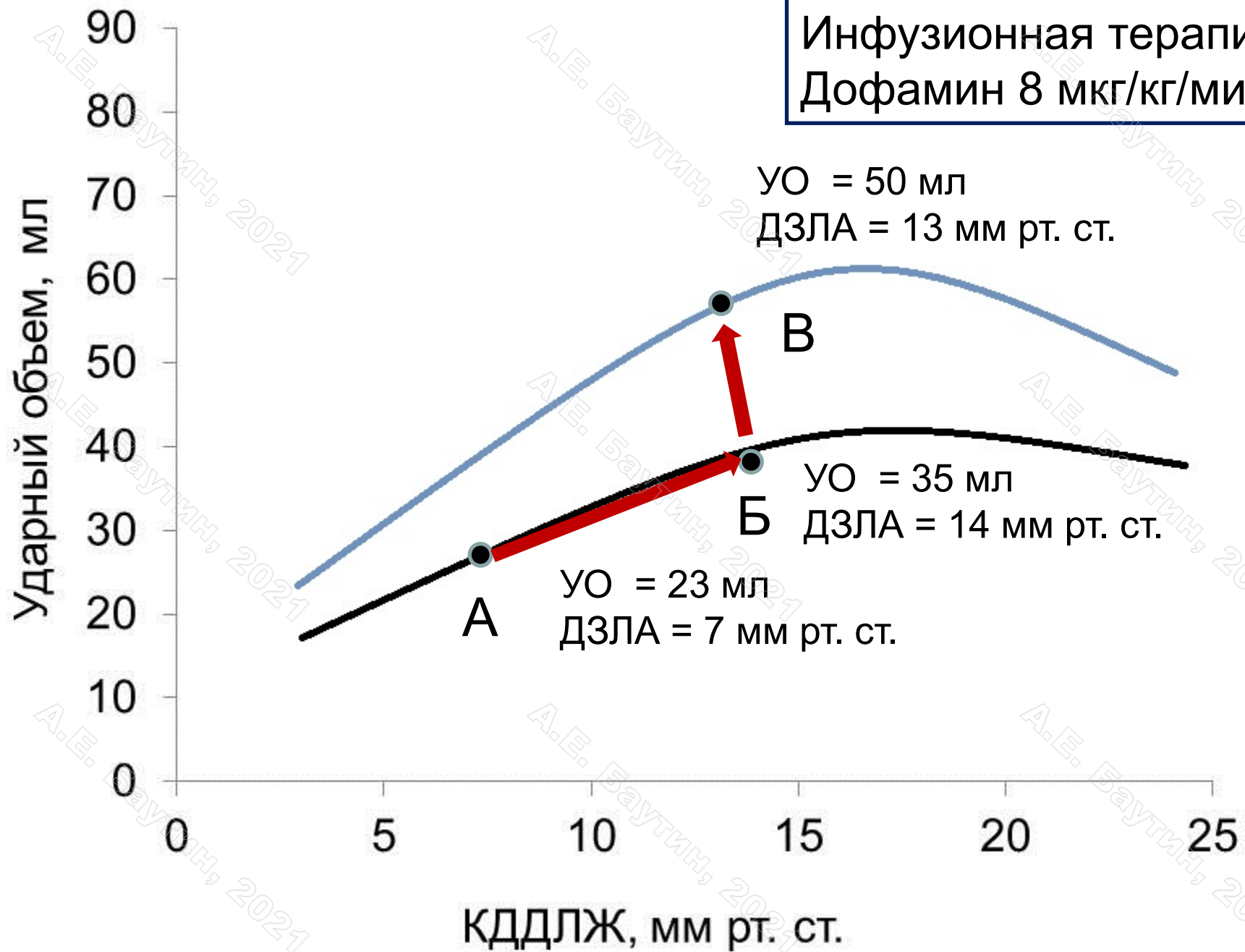
Инфузионная терапия

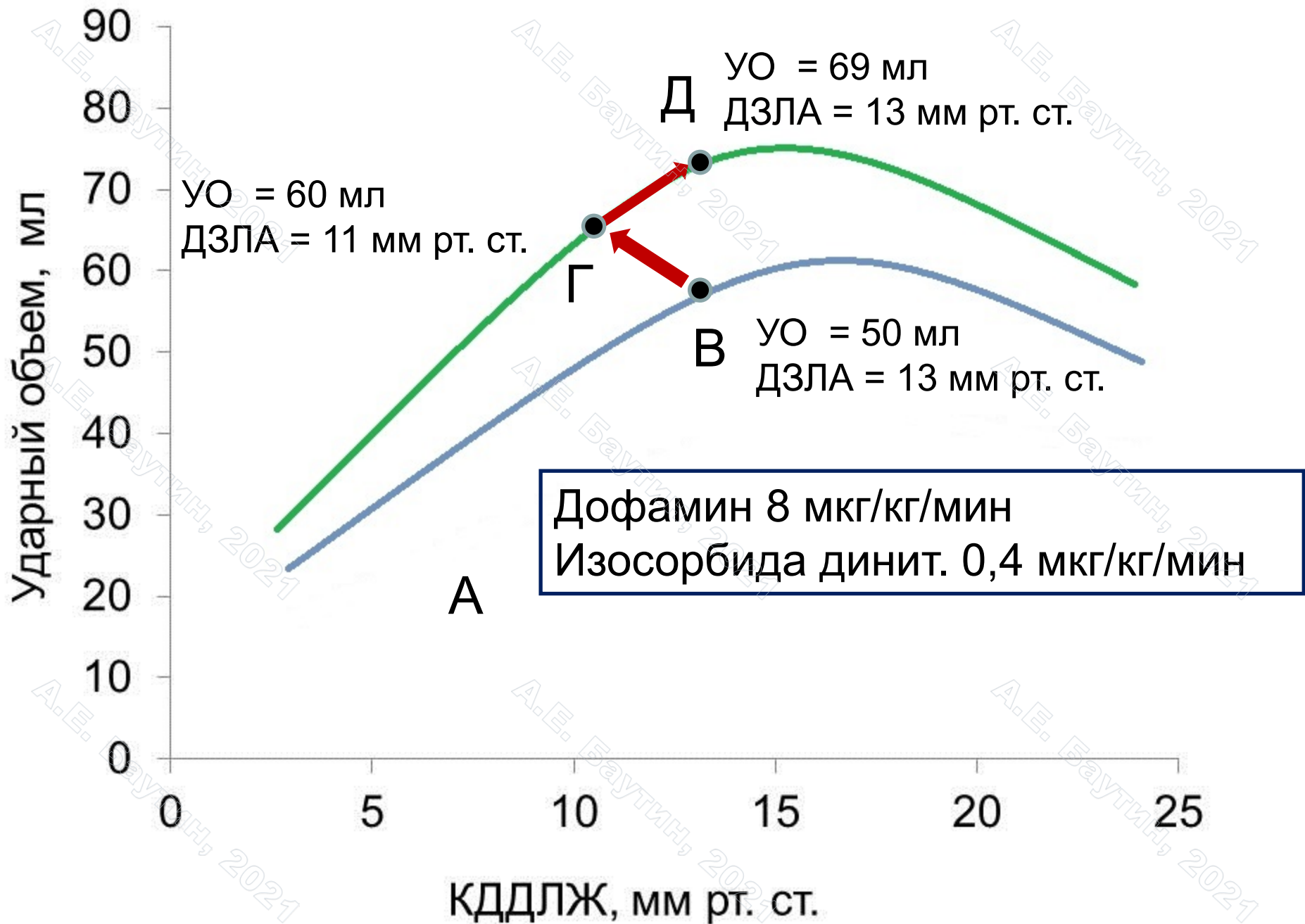


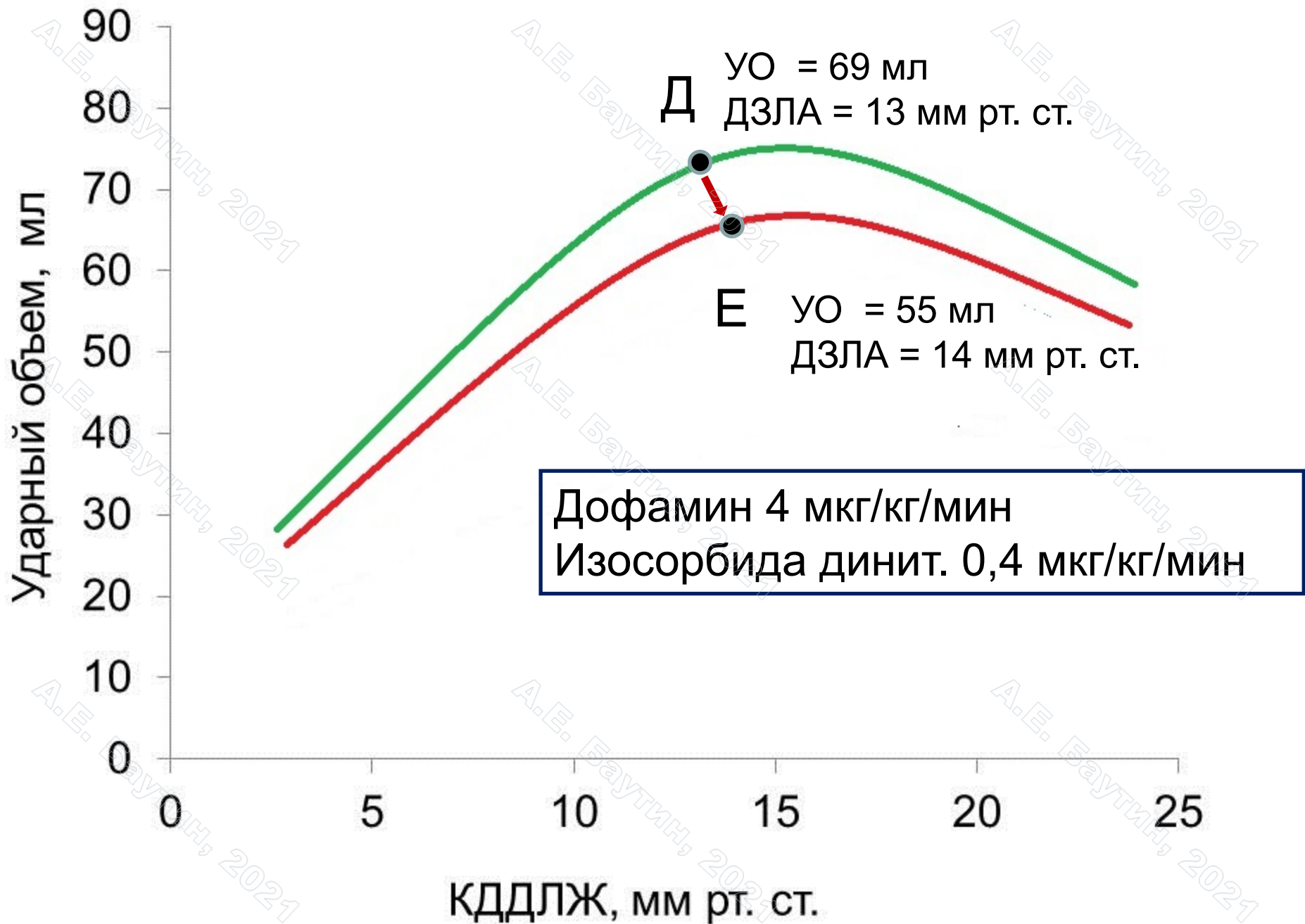
Дофамин 9 мкг/кг/мин



Инфузионная терапия Дофамин 8 мкг/кг/мин

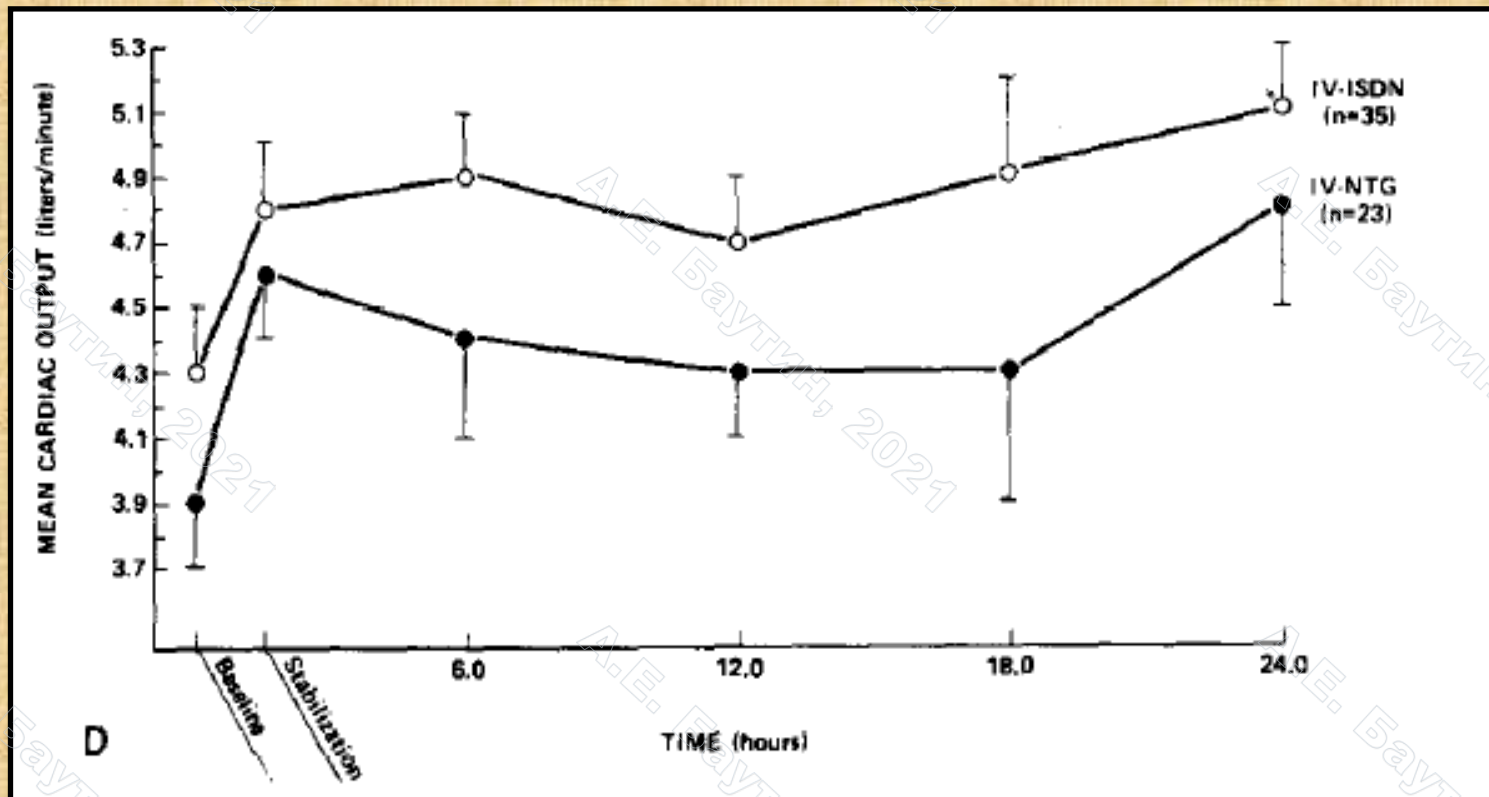






Effect of Intravenous Isosorbide Dinitrate Versus Nitroglycerin on Elevated Pulmonary Arterial Wedge Pressure During Acute Myocardial Infarction

GUILLERMO B. CINTRON, MD, STEPHEN P. GLASSER, MD,
BARBARA ARCE WESTON, RN, ESTEBAN LINARES, MD, C. RICHARD CONTI, MD,
and PARTICIPATING INVESTIGATORS*



Cintron GB, Glasser SP, Weston BA, et al Effect of intravenous isosorbide dinitrate versus nitroglycerin on elevated pulmonary arterial wedge pressure during acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1988 Jan 1;61(1):21-5. doi: 10.1016/0002-9149(88)91297-0.

БАУТИН А. Е.¹, ЯКОВЛЕВ А. С.¹, РЯЗАНЦЕВА Д. А.¹,
КЛЫПА Н. Д.², МАРИЧЕВ А. О.¹, ТАШХАНОВ Д. М.¹,
ЗАЯШНИКОВ С. В.¹, АРАМ-БАЛЫК Н. В.¹, ФЕДОТОВ П. А.¹,
БОРЦОВА М. А.¹, КАРПОВА Л. И.¹, ЭТИН В. Л.¹,
КУЧЕРЕНКО В. С.¹

**Влияние снижения тонуса сосудов различных регионов
на показатели центральной гемодинамики пациентов
с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка**



Баутин А. Е., Яковлев А. С., Рязанцева Д. А. и др., Влияние снижения тонуса сосудов различных регионов на показатели центральной гемодинамики пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Том 17, №1. - С. 32 – 38.

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ ТОНУСА СОСУДОВ РАЗЛИЧНЫХ
РЕГИОНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Баутин А.Е.¹, Яковлев А.С.¹, Рязанцева Д.А.¹, Клыпа Н.Д.²,

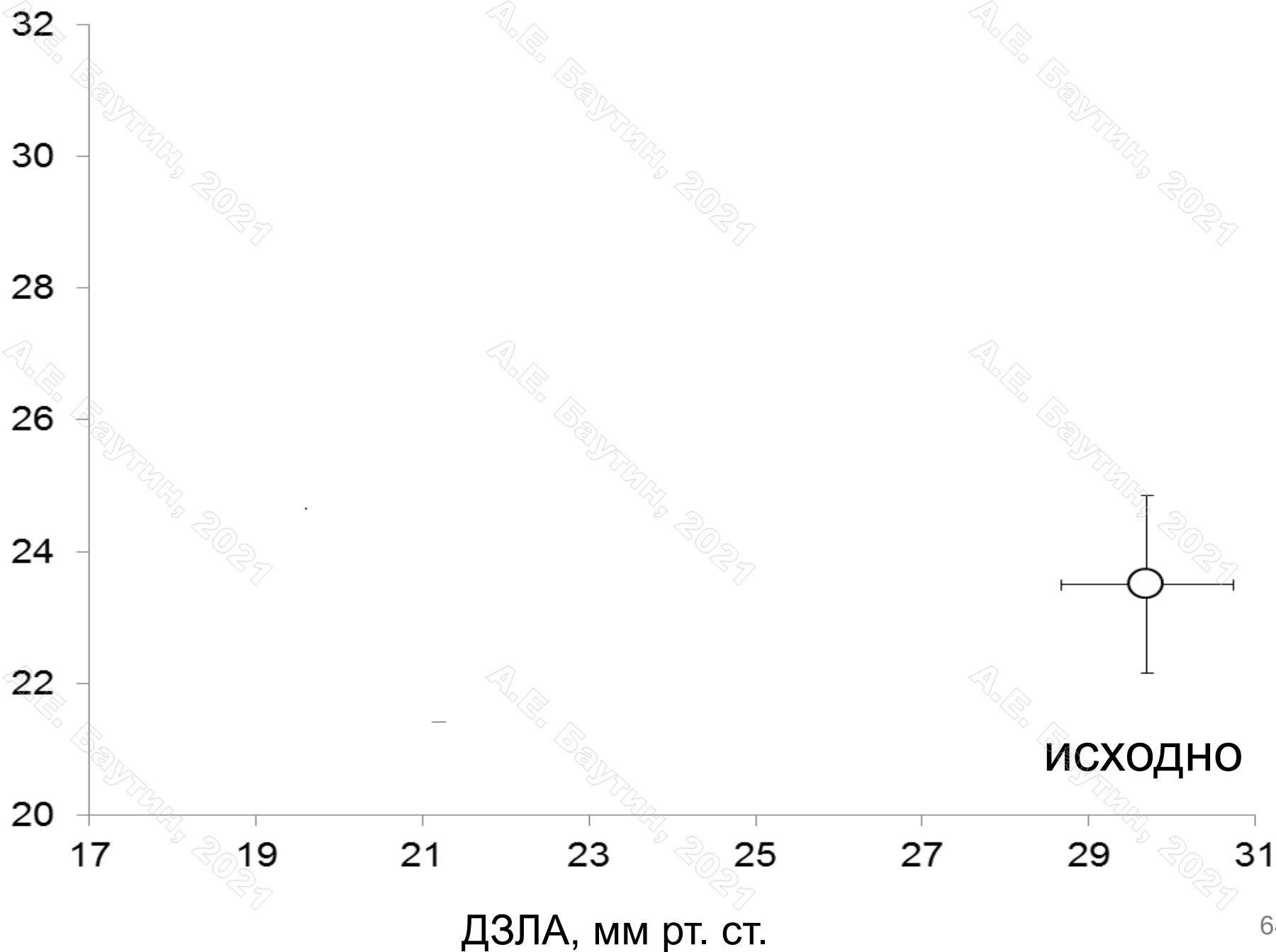
Маричев А.О.¹, Ташханов Д.М.¹, Заяшников С.В.¹, Арам-Балык Н.В.¹,

Федотов П.А.¹, Борцова М.А.¹, Карпова Л.И.¹, Этин В.Л.¹, Кучеренко В.С.¹.

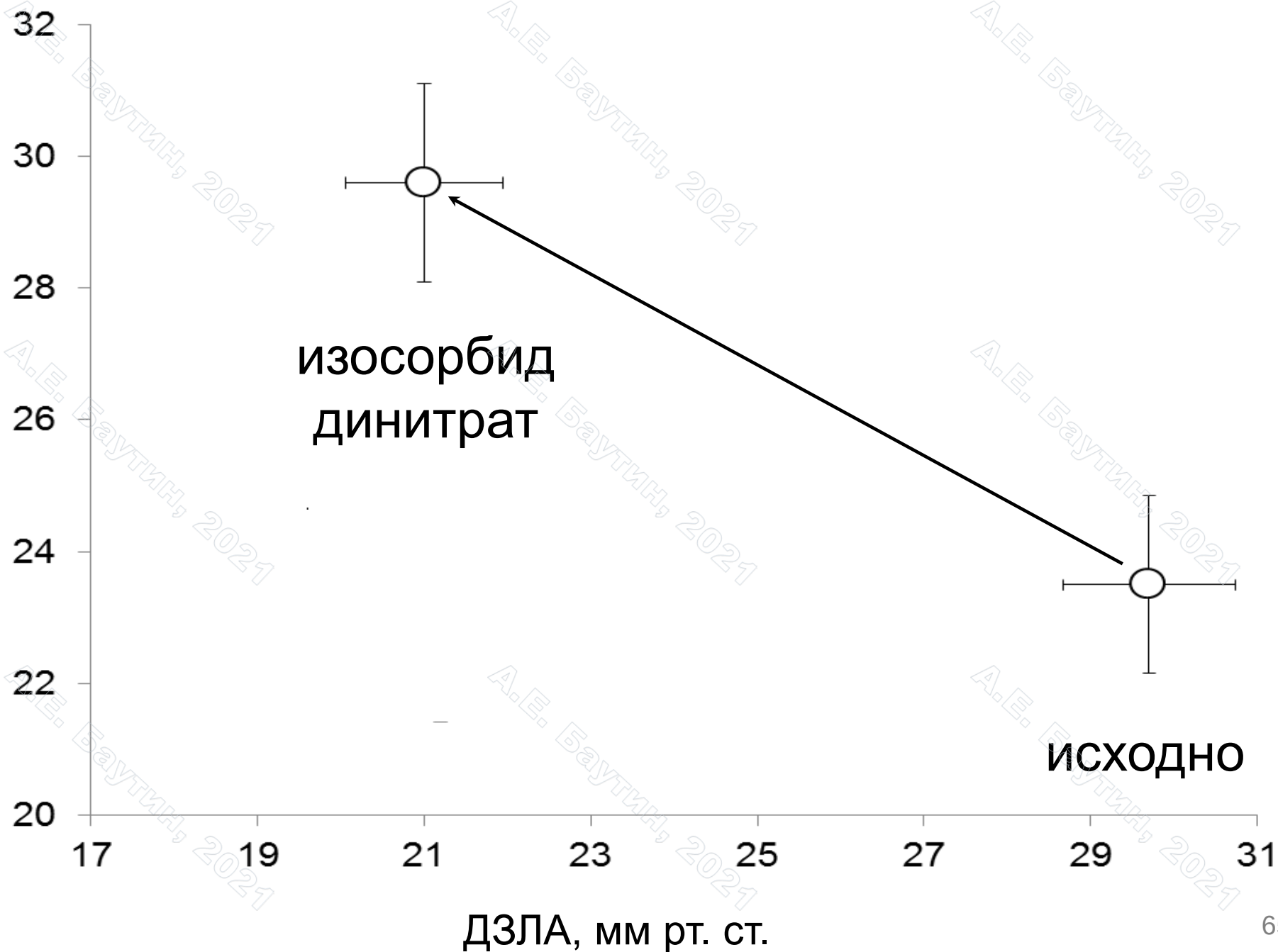
32 кандидата на ТС с ДЗЛА более 25 мм рт. ст., изосорбида динитрат,
болюсно по 250 мкг

Показатель	Исходно	После изосорбида динитрата	Изменение относительно исходного значения, %
АДср, мм рт. ст.	84 ± 15,9	76,5 ± 12,5	- 8 ± 10,8
ОПСС, дин·сек·см ⁻⁵	1941,3 ± 859,7	1509,3 ± 439,7	- 19,8 ± 18,3
ДЗЛА, мм рт. ст.	29,7 ± 5,2	21 ± 5,4	- 29 ± 17
ИУО, мл/м ²	23,5 ± 7,7	29,6 ± 8,6	29,2 ± 27,7

Индекс ударного объема, мл/м².



Индекс ударного объема, мл/м^2 .



Синдром низкого сердечного выброса

инотропные препараты

ИНОТРОПНОЕ СРЕДСТВО	АКТИВИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СРЕДНЕЙ ДОЗИРОВКЕ		
		ИНО- ТРОПНАЯ	ХРОНО- ТРОПНАЯ	ВАЗО- АКТИВНАЯ
Адреналин	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	+++	+++	++
Норадреналин	$\alpha_1 \beta_1 (\beta_2 ?)$	+++	+++	++++
Допамин	$\alpha_1 \beta_1$ доф. (β_2)	+++	++	±
Добутамин	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	+++	+	+
Фенилэфрин	α_1	-	-	++++
Эфедрин	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	+++	+++	++
Изопротеренол	$\beta_1 \beta_2$	++++	++++	-

Инодилаторы

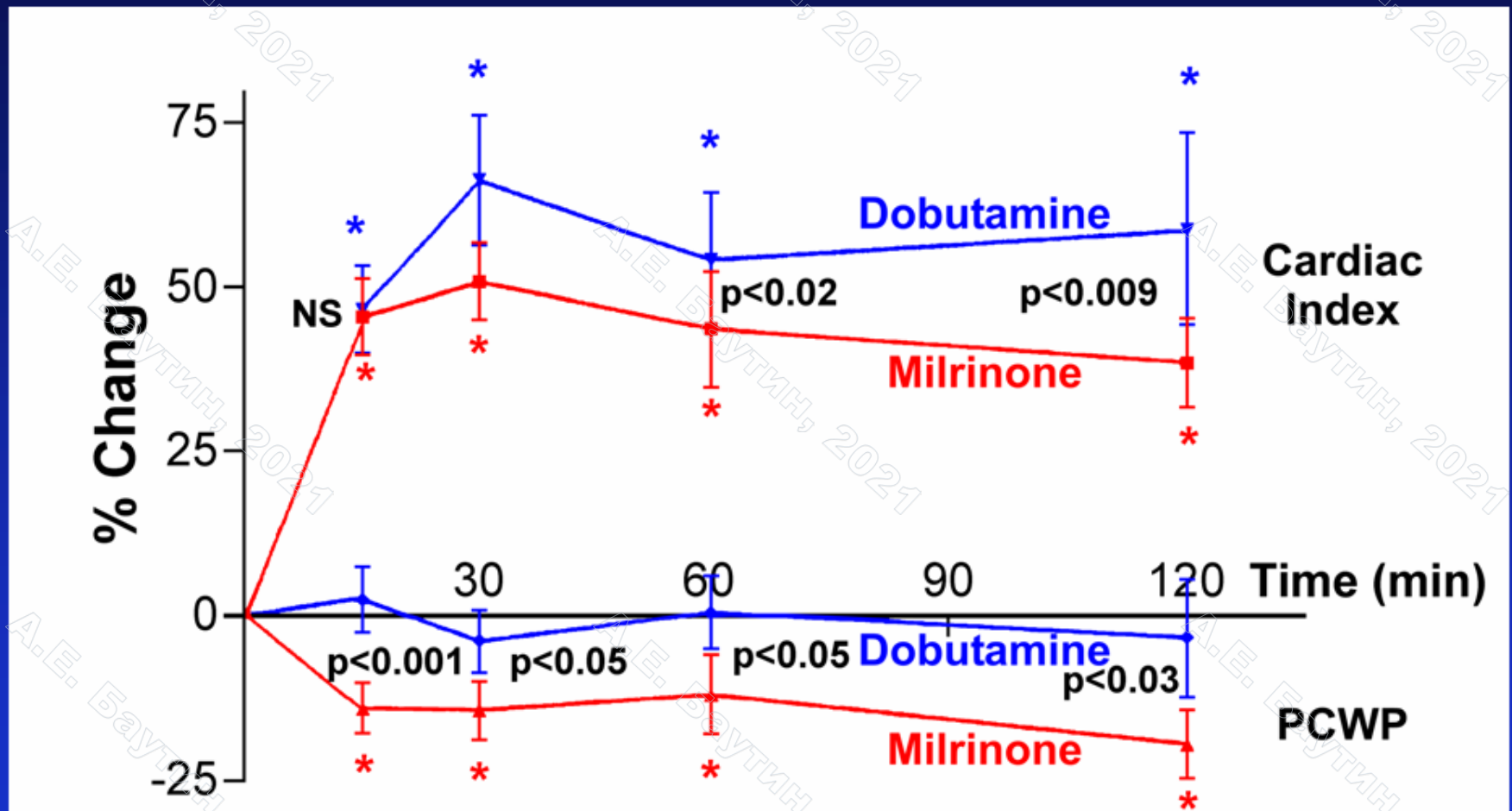
Инотропные препараты с выраженными вазодилатирующими свойствами

- о Добутамин
- о Ингибиторы фосфодиэстеразы III типа
- о Левосимендан

Инодилаторы ингибиторы фосфодиэстеразы III типа

Бипиридиновые производные	Милринон	Милринон лактат Hospira Примакор Sanofi Pharm	Не зарегистрированы в России
	Амринон	Инамринон Bedford labs	
Имидазоловые производные	Эноксимон		

Сравнение гемодинамических эффектов добутамина и милринона



Инодилаторы левосмендан

Избирательно связывается с насыщенным кальцием сердечным тропонином «С»₂



Стабилизация конформации тропонина «С»

Продлевается связь поперечных миозиновых мостиков с актином. Увеличивается количество связей в единицу времени.



Увеличение силы мышечного сокращения

**Влияние левосимендана обратимо.
В диастолу он диссоциирует с сердечного
тропонина «С» и не нарушает
расслабление миокарда**

**Увеличение ударного объема и сердечного
выброса не сопровождается увеличением
потребления кислорода**

**Повышает сократительную способность
ишемизированного миокарда**

Левосимендан
Открытие АТФ-зависимых калиевых
каналов в гладких мышцах сосудистой
стенки



Расширение вен и артерий



Снижение пред-
и постнагрузки



Снижение
давления
в малом круге
кровообращения

Левосимендан

**Левосимендан
Снижение активности фосфодиэстеразы
III типа**



Повышение содержания цАМФ



**Положительный
инотропный
эффект**



**Снижение
постнагрузки
левого желудочка
и давления
в малом круге**

Декомпенсация легочной артериальной гипертензии. Правожелудочковая сердечная недостаточность



2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)

**Среднее давление в легочной артерии
≥ 25 мм рт. ст.**

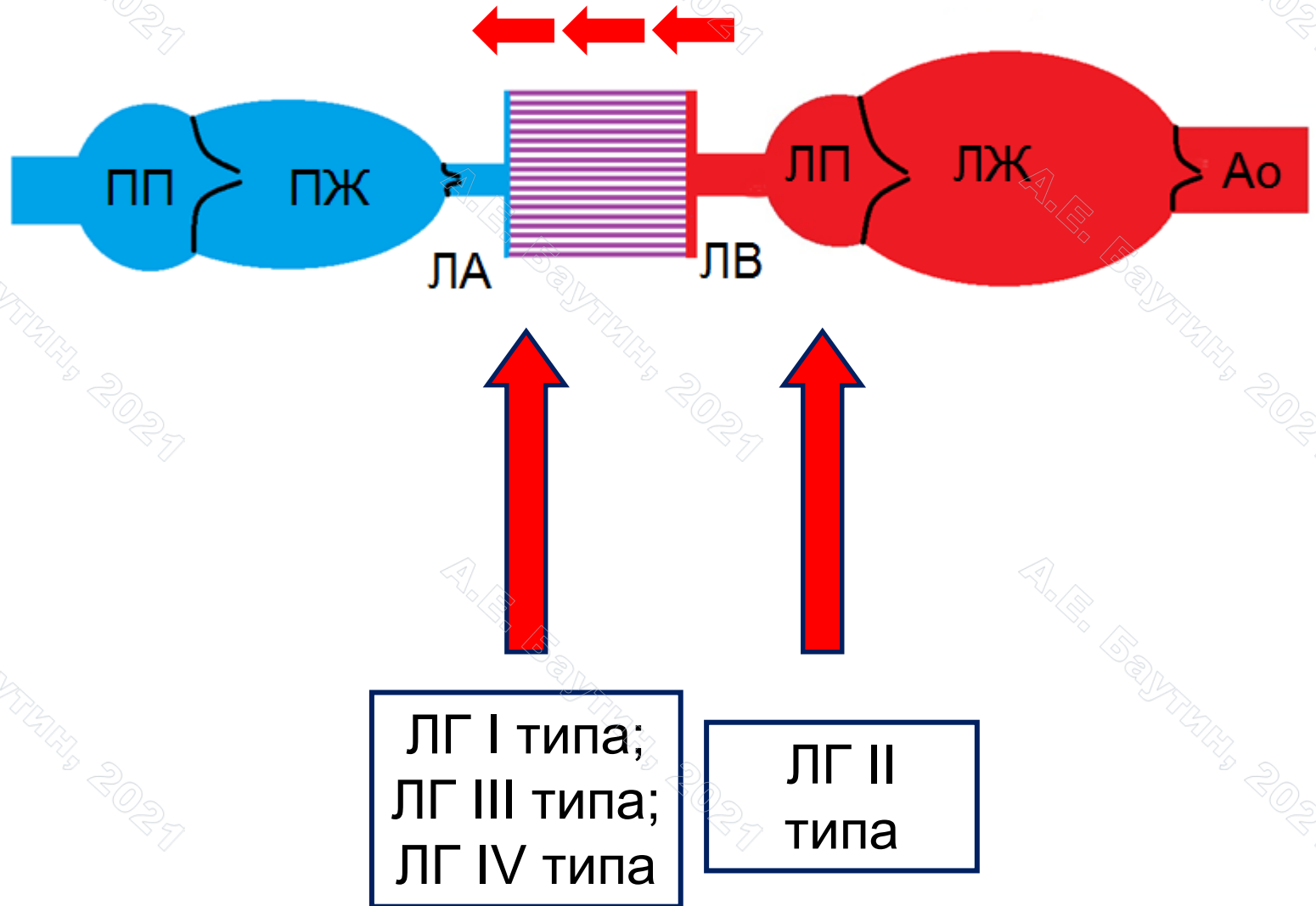


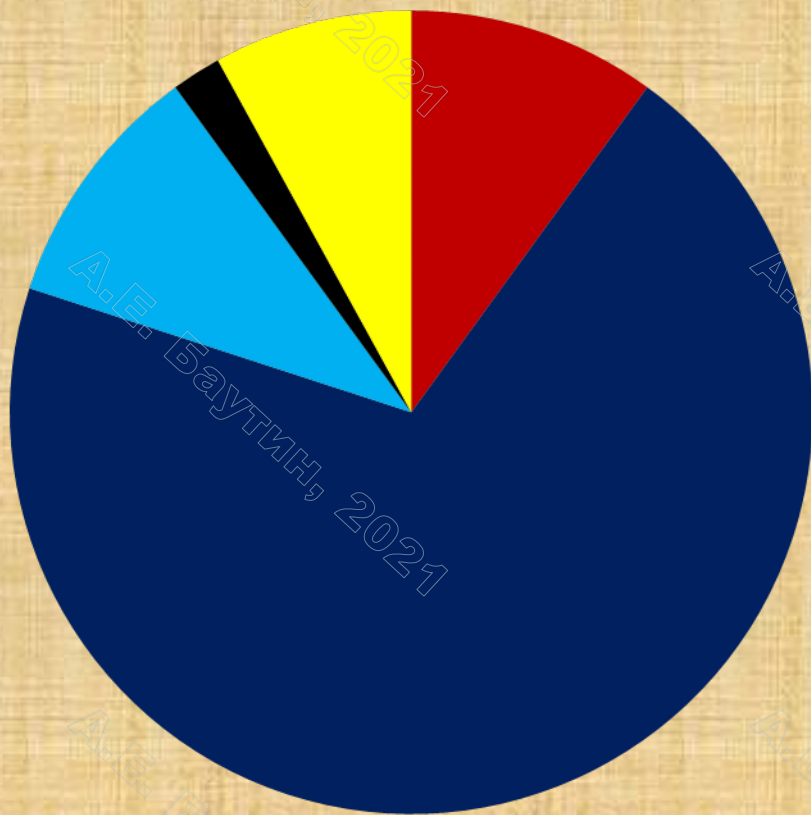
2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)

- 1. Легочная артериальная гипертензия**
2. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца
3. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией
4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
5. Легочная гипертензия с неясными и/или множественными механизмами

Среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст.





Легочная артериальная гипертензия **10%**

Легочная гипертензия, обусловленная патологией левых отделов сердца **70%**

Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких **10%**

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия **1%**

Легочная гипертензия с неясными и/или смешанными механизмами **9%**

Полная клиническая классификация ЛГ (обновлена из Simonneau с соавт. [5])

1. Легочная артериальная гипертензия

1.1 Идиопатическая

1.2 Наследственная

1.2.1 Мутация BMPR2

1.2.2 Другие мутации

1.3 Индуцированная приемом лекарств и токсинов

1.4 Ассоциированная с:

1.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани

1.4.2 ВИЧ-инфекцией

1.4.3 Портальной гипертензией

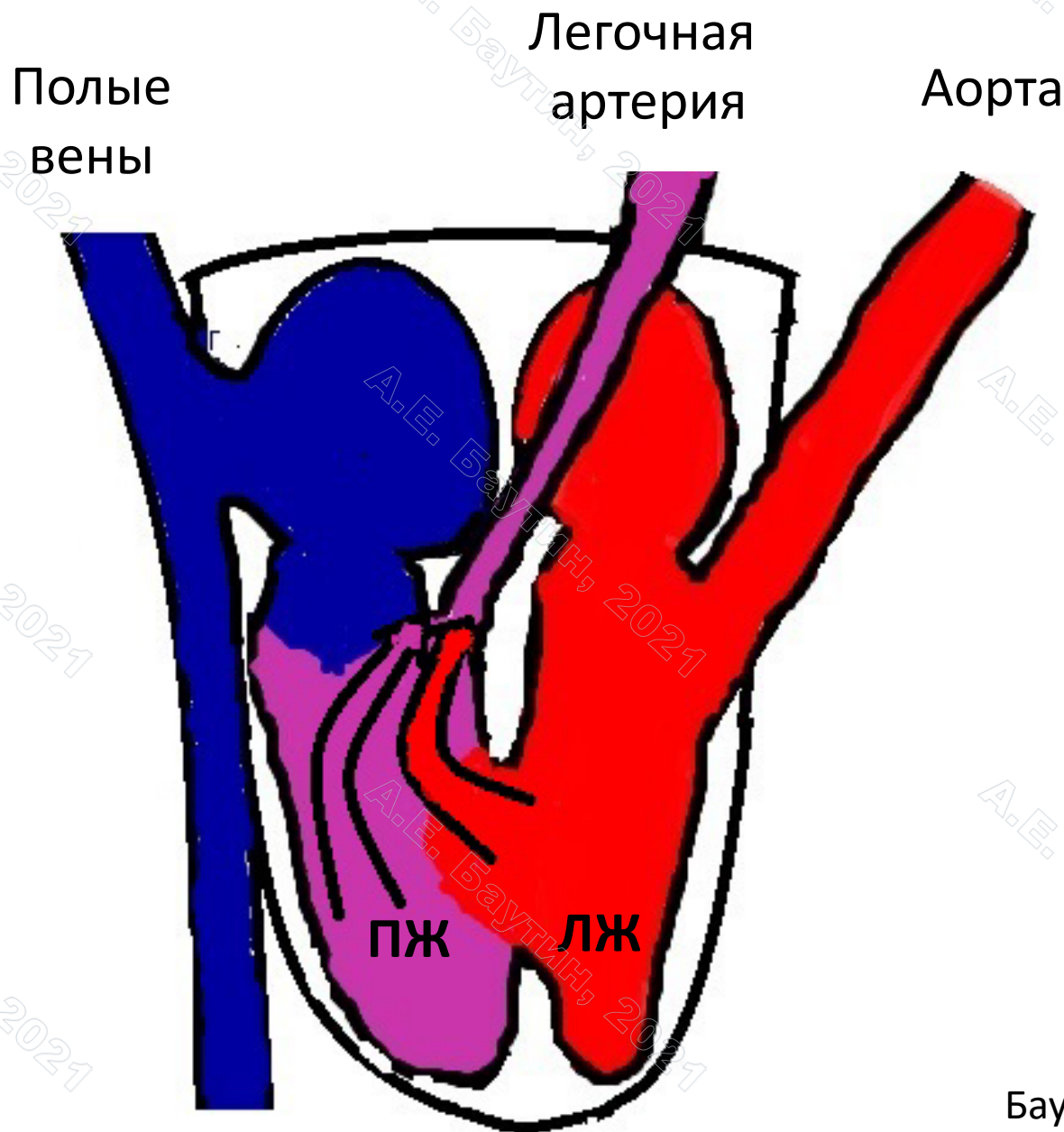
1.4.4 Врожденными пороками сердца (табл. 6)

1.4.5 Шистосомозом

1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный

Simonneau G. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(Suppl 1):S5–S12.

Некорригированный врожденный порок сердца

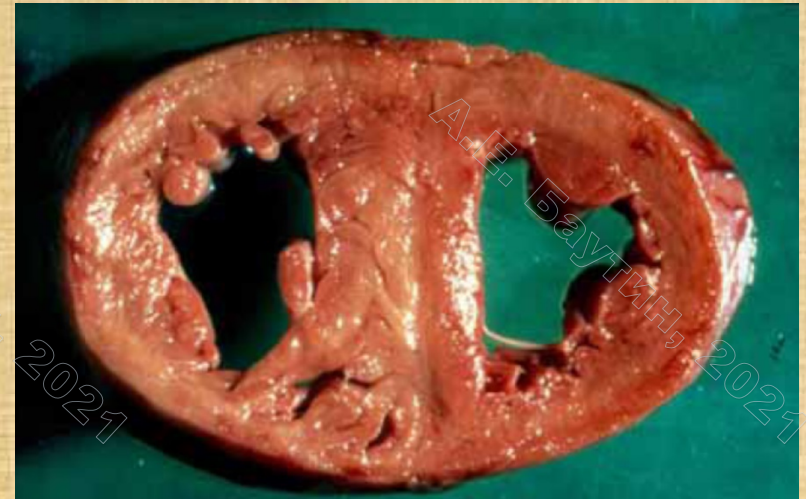


Декомпенсация предсуществующей дисфункции правого желудочка

Повышение давления
и сосудистого
сопротивления
в малом круге



Компенсаторная
концентрическая
гипертрофия



GE Datex-Ohmeda

GENERAL 17 09

CVP 180 PA 300 Art 200

mmHg X Contrl

(7)

10/1

mmHg X Contrl

124/62

(85)

mmHg

150/93

(115)

Tblood

°C X

37.6



Центральное
венозное
давление



Давление
в легочной
артерии



Артериальное
давление



Invasive Pressures

ALL

NIBP

Auto

On/Off

Start

Cancel

Recorder

Record

Wave

Stop

Silence

Alarms

Freeze

Take

Snapshot

Alarms

Setup

Record/

Print

ECG

NIBP

Invasive

Pressures

Normal

Screen

Help

Reset

Case

Trends

Monitor

Setup

Patient

Data

Pulse

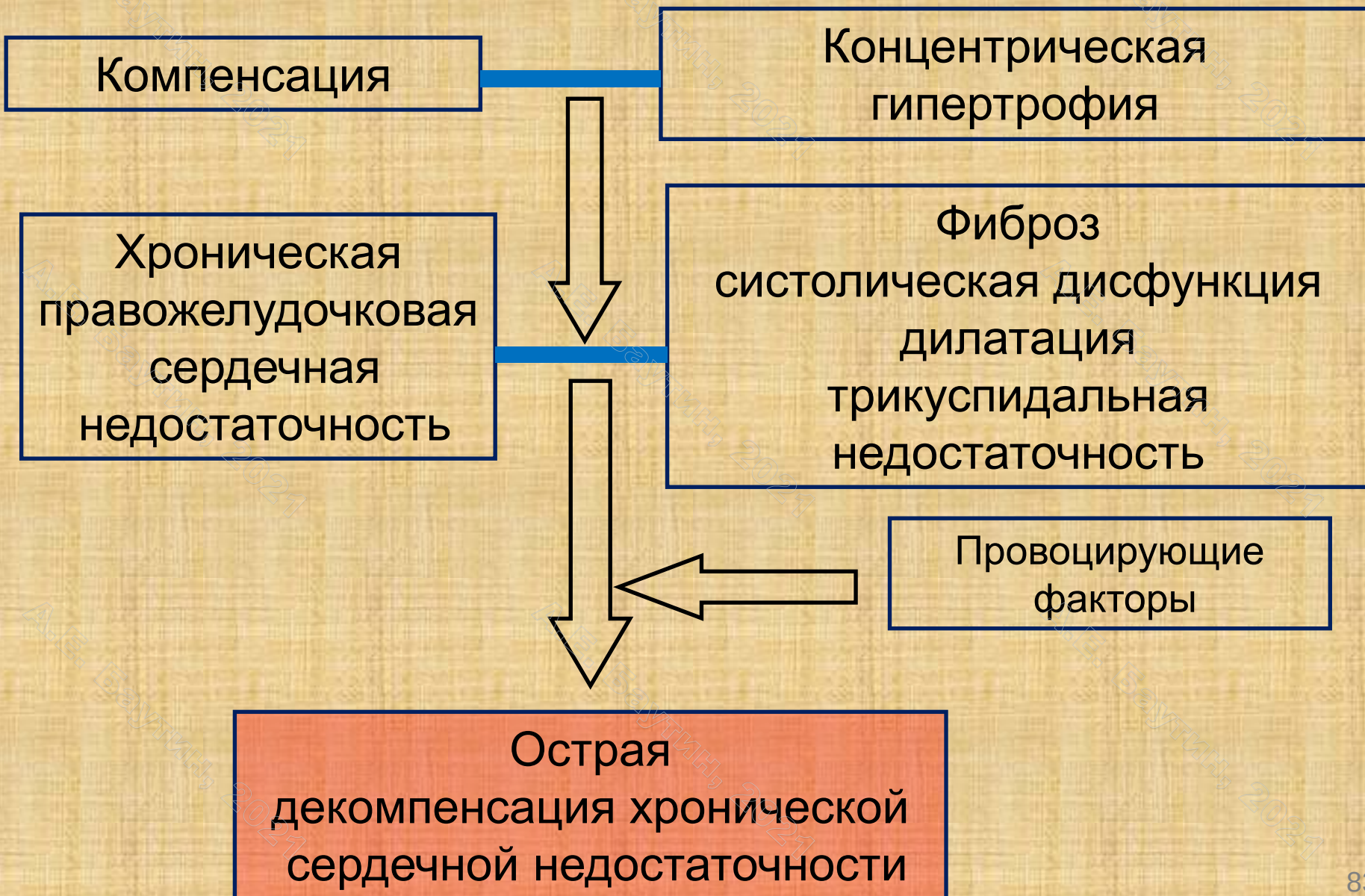
Quimetry

Airway

Gas

Others

Декомпенсация предсуществующей дисфункции правого желудочка



Периоперационный период у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Первичная легочная артериальная гипертензия

Вторичная легочная артериальная гипертензия

- о Некорригированные врожденные пороки сердца, резидуальная легочная гипертензия после коррекции
- о Легочная гипертензия при циррозе печени
- о Легочная гипертензия при ВИЧ
- о Легочная гипертензия при заболеваниях соединительной ткани

Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями органов дыхания

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Периоперационный период у пациентов с легочной артериальной гипертензией

2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management

The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)

У пациентов с легочной артериальной гипертензией риск развития периоперационных осложнений со стороны системы дыхания и сердечно-сосудистой системы достигает 38%.

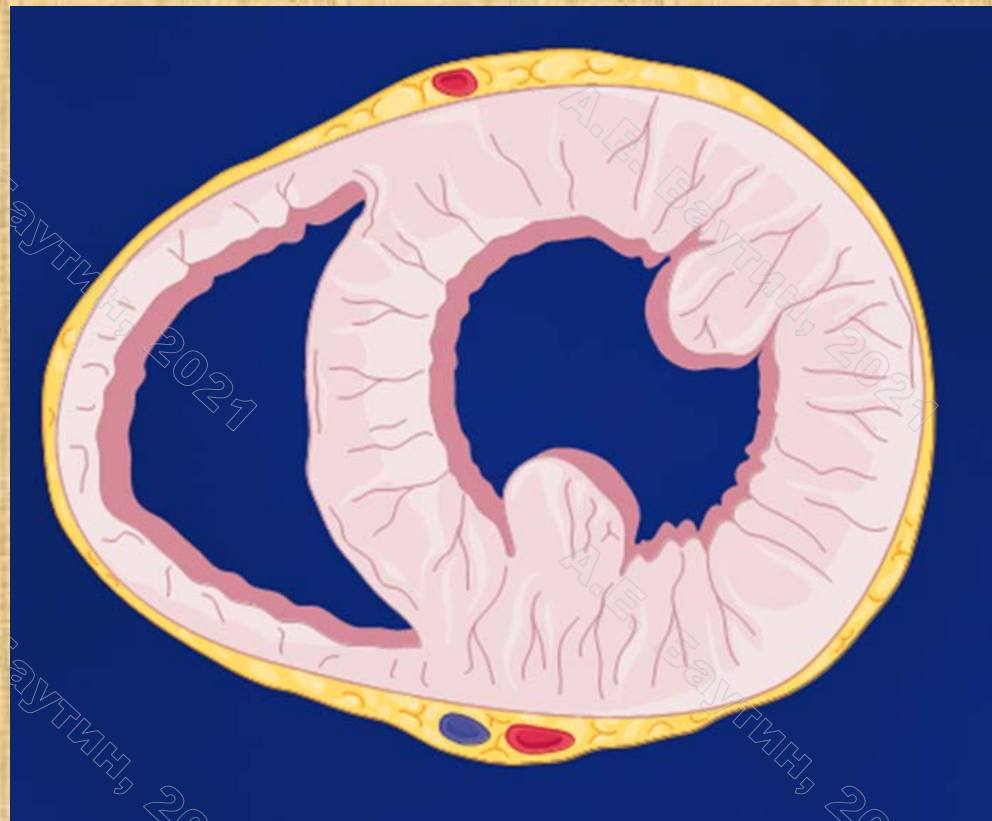
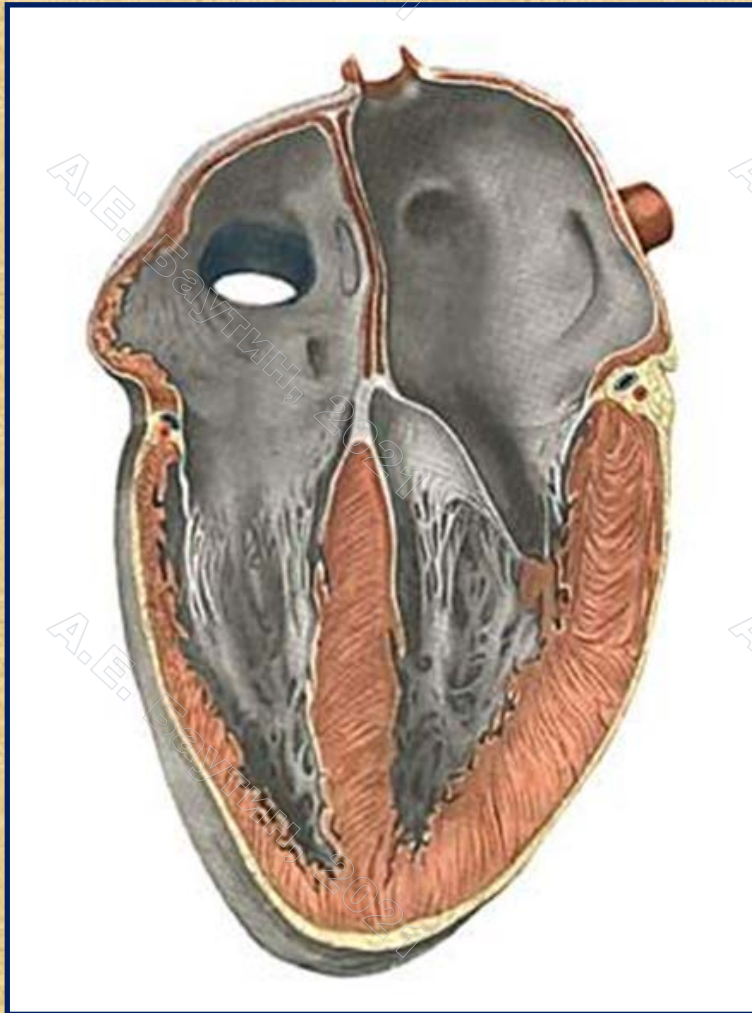
Летальность — 7%.

«...нужно избегать выполнения хирургических вмешательств пациентам с легочной артериальной гипертензией за исключением тех случаев, когда эти операции абсолютно необходимы»

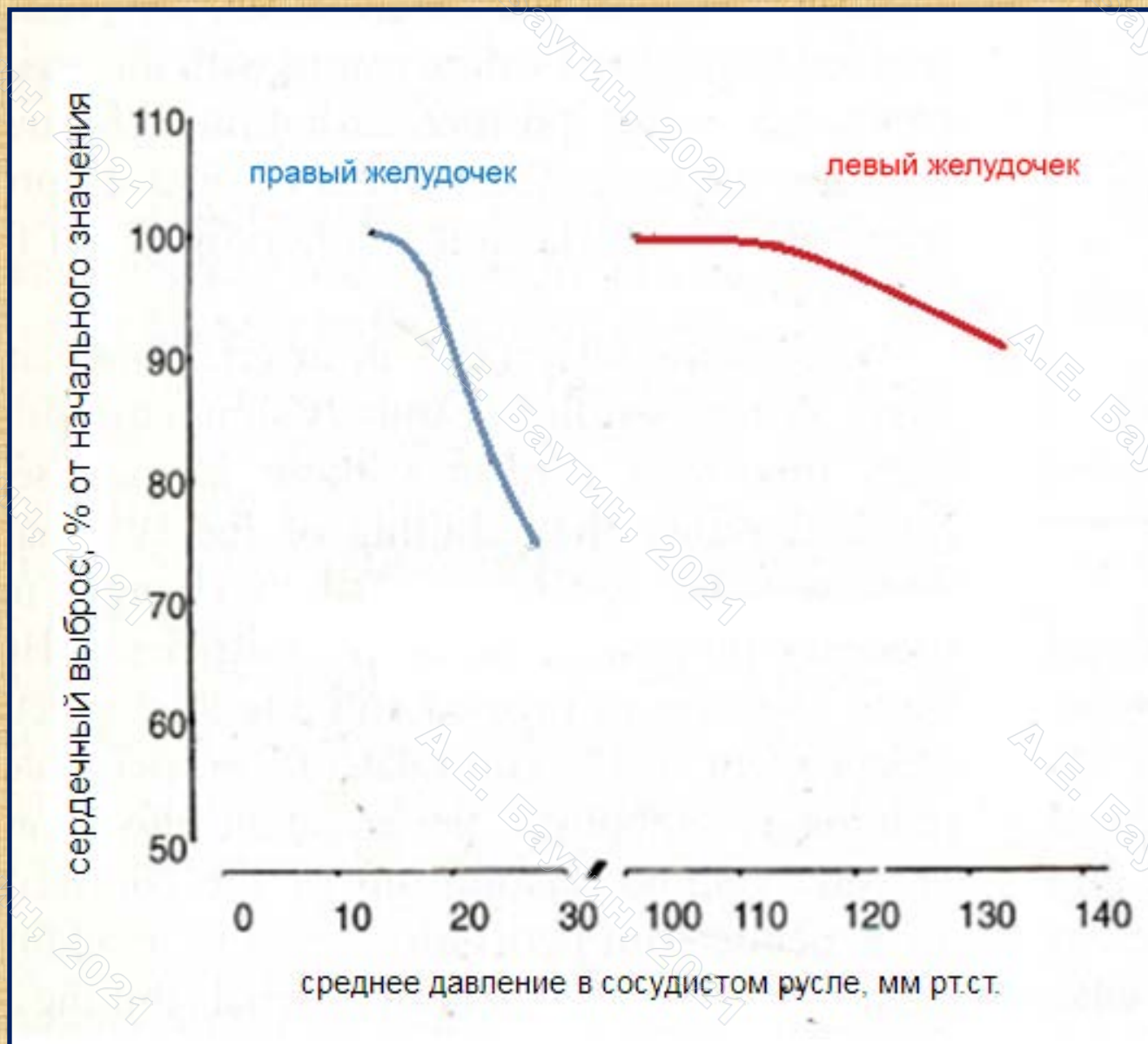
2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management European Heart Journal. - 2014. - Vol. – 35. – P. 2383–2431.

Анатомия

Тонкостенная конусовидная камера с полулунным поперечным сечением



Постнагрузка правого желудочка



Острая правожелудочковая недостаточность, вызванная избыточной постнагрузкой

Повышение постнагрузки правого желудочка

Повышение систолического
напряжения правого
желудочка

Дилатация правого
желудочка

Ишемия правого желудочка

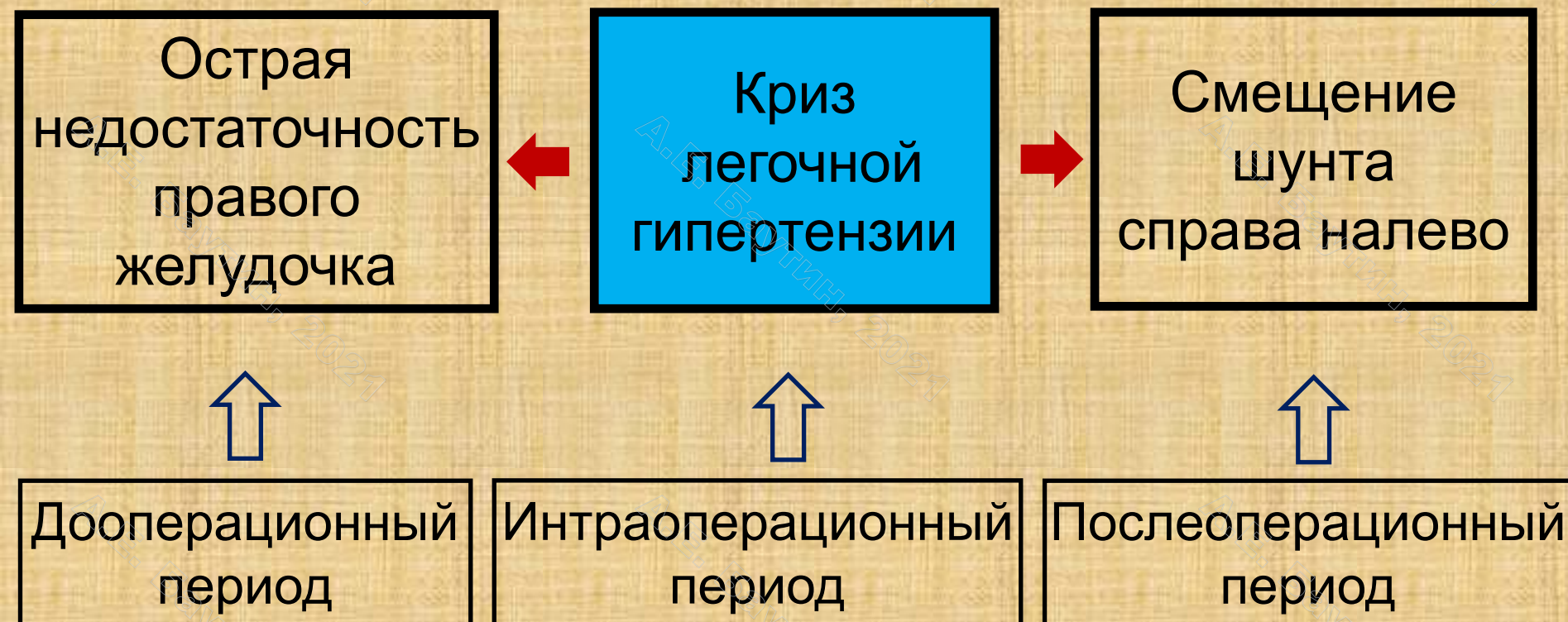
Смещение
межжелудочковой
перегородки влево

Снижение ударного объема
правого желудочка

Снижение ударного объема левого желудочка

Синдром малого сердечного выброса

Ведущие механизмы декомпенсации состояния пациентов с легочной артериальной гипертензией





2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Рекомендации	Класс
Периоперационный период у пациентов с тяжелой легочной артериальной гипертензией должен проходить в специализированных центрах	I
Должна быть продолжена и оптимизирована ЛАГ-специфическая терапия перед любым плановым оперативным вмешательством	I
Эпидуральная анестезия обладает преимуществами перед общей	Ila

Предоперационный период

Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии

Сигнальный путь оксида азота

оксид азота

ингибиторы фосфодиэстеразы V типа

силденафил (Ревацио)

стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Риоцигуат (Адемпас)

Сигнальный путь простагландинов

илопрост (Вентавис)

Сигнальный путь эндотелина I

бозентан (Траклир)

амбризентан (Волибрис)

Интраоперационный период

Вазодилататоры малого круга для интраоперационного использования

- о гипероксия;
- о гипокапния;
- о оксид азота;
- о илопрост, ингаляционная форма

Метод анестезии

Сочетанная анестезия на основе регионарных методик с сохраненным спонтанным дыханием

Послеоперационный период

Интенсивная терапия острой правожелудочковой недостаточности

**Инотропная терапия
+
вазодилататоры**

Инотропная терапия

- о Добутамин, 3-15 мкг/кг/мин.
- о Левосимендан
- о Ингибиторы фосфодиэстеразы III типа
- о Дофамин 2,5-8 мкг/кг/мин.
- о Адреналин 0,03-0,4 мкг/кг/мин.

Норадреналин для предупреждения системной гипотонии
0,03-0,4 мкг/кг/мин.

Вазодилататоры малого круга при интенсивной терапии острой правожелудочковой недостаточности

Требования

Минимальное воздействие на большой круг кровообращения.
Отсутствие отрицательного инотропного эффекта.
Управляемость.

	Влияние на большой круг	Путь введения	Управляемость
Оксид азота	-	ингаляция	+++
Простаноиды	+/++	ингаляция / в/в	++/++++
Нитропруссид натрия	++++	в/в	++++
Антагонисты кальция	++++	в/в	++++
Ингибиторы фосфодиэстеразы V типа	++	per os	+
Антагонисты рецепторов эндотелина	+	per os	+

Простаноиды

Простагландин I₂. Илопрост.

- **Вентавис.** Форма для ингаляций. Маловыраженное влияние на большой круг.
- Время полувыведения — 30 минут, продолжительность действия — 1 час.
- Препарат зарегистрирован в России для лечения легочной гипертензии.
- Дозировка: ингаляции по 2,5-5 мкг 6-12 раз в сутки.
- **Иломедин.** Форма для парентерального введения.
- Дозировка: инфузия 0,5-2 нг/кг/мин.
- Не зарегистрирован в России для лечения легочной гипертензии.

Простагландин E₁

- Вазопростан, алпростан. Выраженное влияние на большой круг.
- Время полувыведения — 6 минут.
- Дозировка: инфузия 5 – 8 нг/кг/мин.
- Не зарегистрирован в России для лечения легочной гипертензии.

Нитропрепараты

- Выраженное влияние на большой круг кровообращения.
- Высокая управляемость.
- Дозировка: инфузия 0,3-2,5 мкг/кг/мин.

Антагонисты кальция

- Выраженное влияние на большой круг кровообращения.
- Отрицательный инотропный эффект.
- Умеренная управляемость.
- Дозировка:
 - изоптин инфузия 0,2-0,5 мкг/кг/мин.
 - нифедипин инфузия 0,15-0,3 мкг/кг/мин.

Ингибиторы фосфодиэстеразы V типа

- **Силденафил.** Активация гуанозина монофосфата в сосудах малого круга.
- В России для лечения легочной гипертензии зарегистрирован препарат Ревацио.
- Дозировка: перорально 20 мг 3 раза в день.

Вазодилататоры малого круга при интенсивной терапии декомпенсации

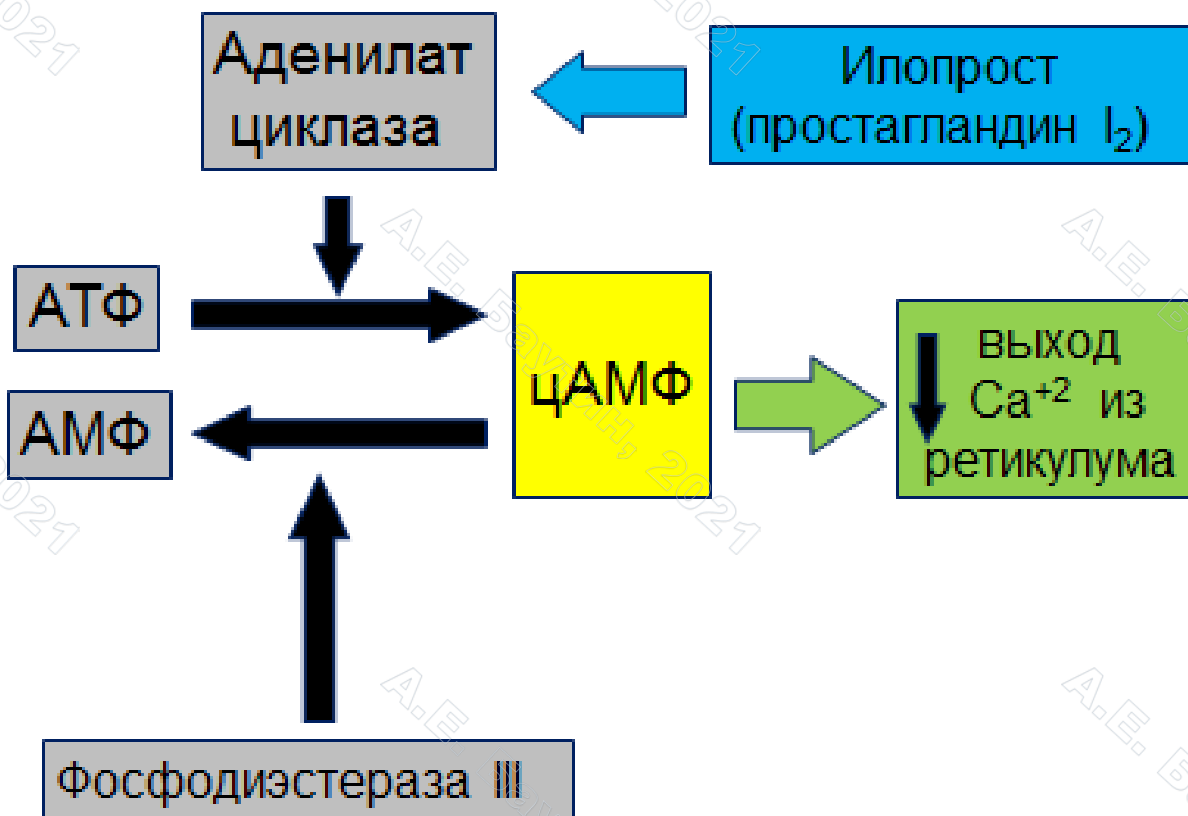
Оксид азота. Селективный вазодилататор малого круга

Ингаляционная терапия

Простагландин I_2 (простациклин). **Илопрост**
Значительное снижение воздействия на большой круг при ингаляционном введении

Ингаляционная терапия

Ингаляция илопроста

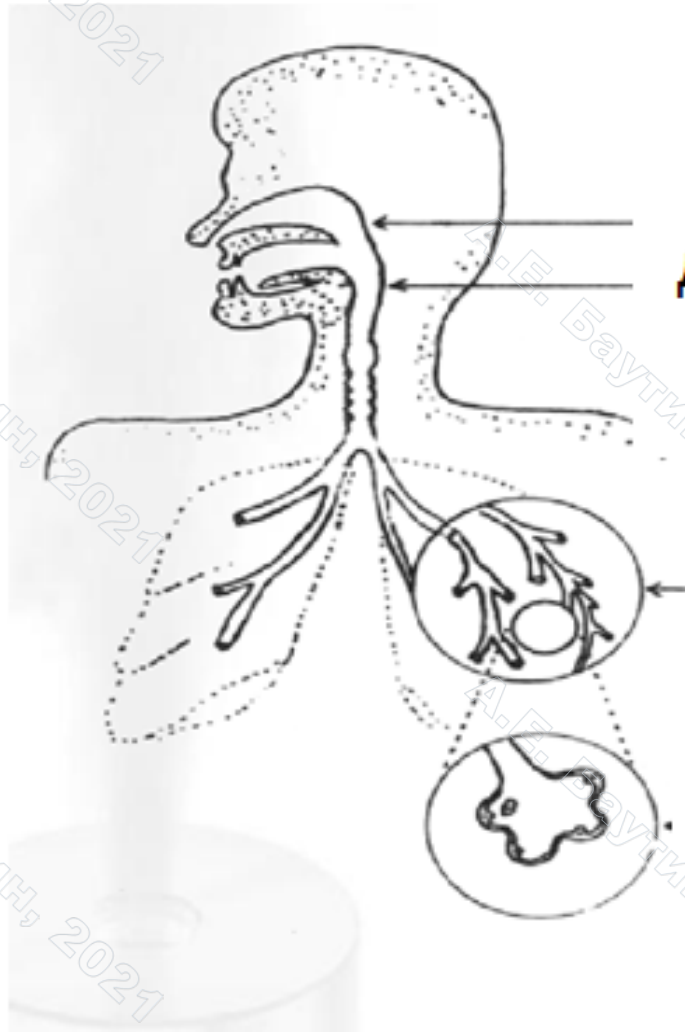


Ингаляция илопроста

- о **Илопрост**. Синтетический аналог простаглицлина (простаглицлин I_2).
- о **Вентавис**. Форма илопроста для ингаляционного введения. Маловыраженное влияние на большой круг.
- о Время полувыведения — 25 минут, продолжительность действия — 1 час.
- о Дозировка: ингаляции 10-20 мкг. (2,5-5 мкг в альвеолах)
6-9 раз в сутки.

Ингаляция илопроста

Зоны осаждения капель аэрозоля



Верхние
дыхательные пути
>7 мкм

Трахея и
bronхи
2 - 7 мкм

Альвеолы
1 - 2 мкм

Ингаляция илопроста



Jet-ингалятор

**Ультразвуковой
ингалятор**

Mesh-ингалятор

Ингаляция илопроста



Omron NE-U22-E



Aerogen Solo



Aerogen Solo

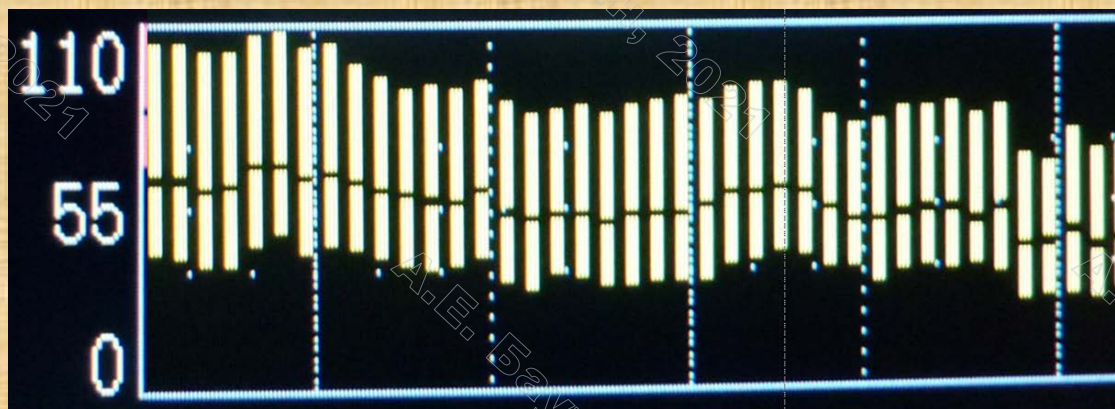
Средний диаметр капель — 2,1 мкм.

Доля капель диаметром менее 5 мкм — 83%.

Поток аэрозоля — 0,4 мл/мин.

Остаточный объем препарата — не более 0,3 мл.

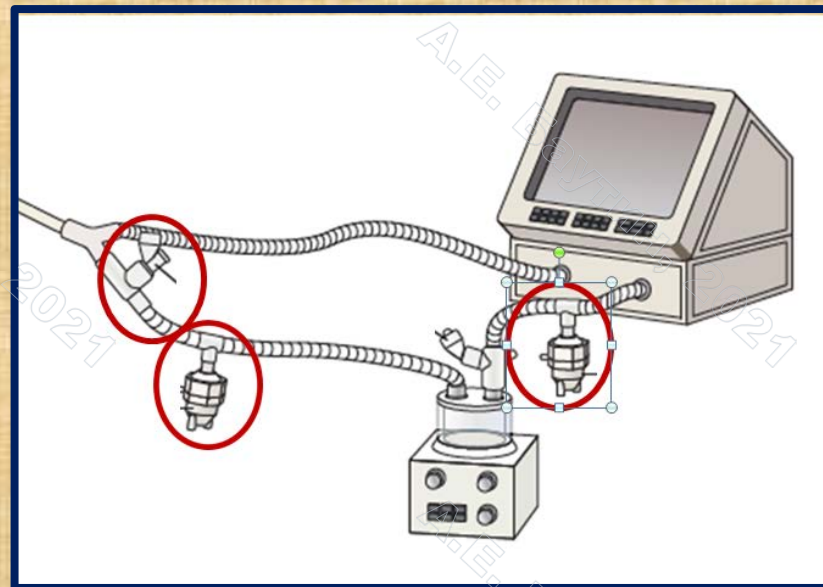
Может использоваться с любыми препаратами, включая суспензии.



ДЛА



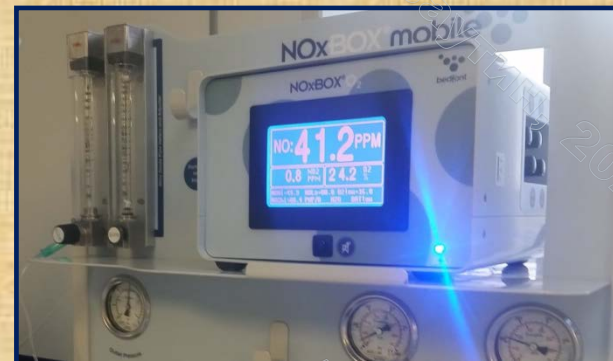
Илопрост 20 мкг



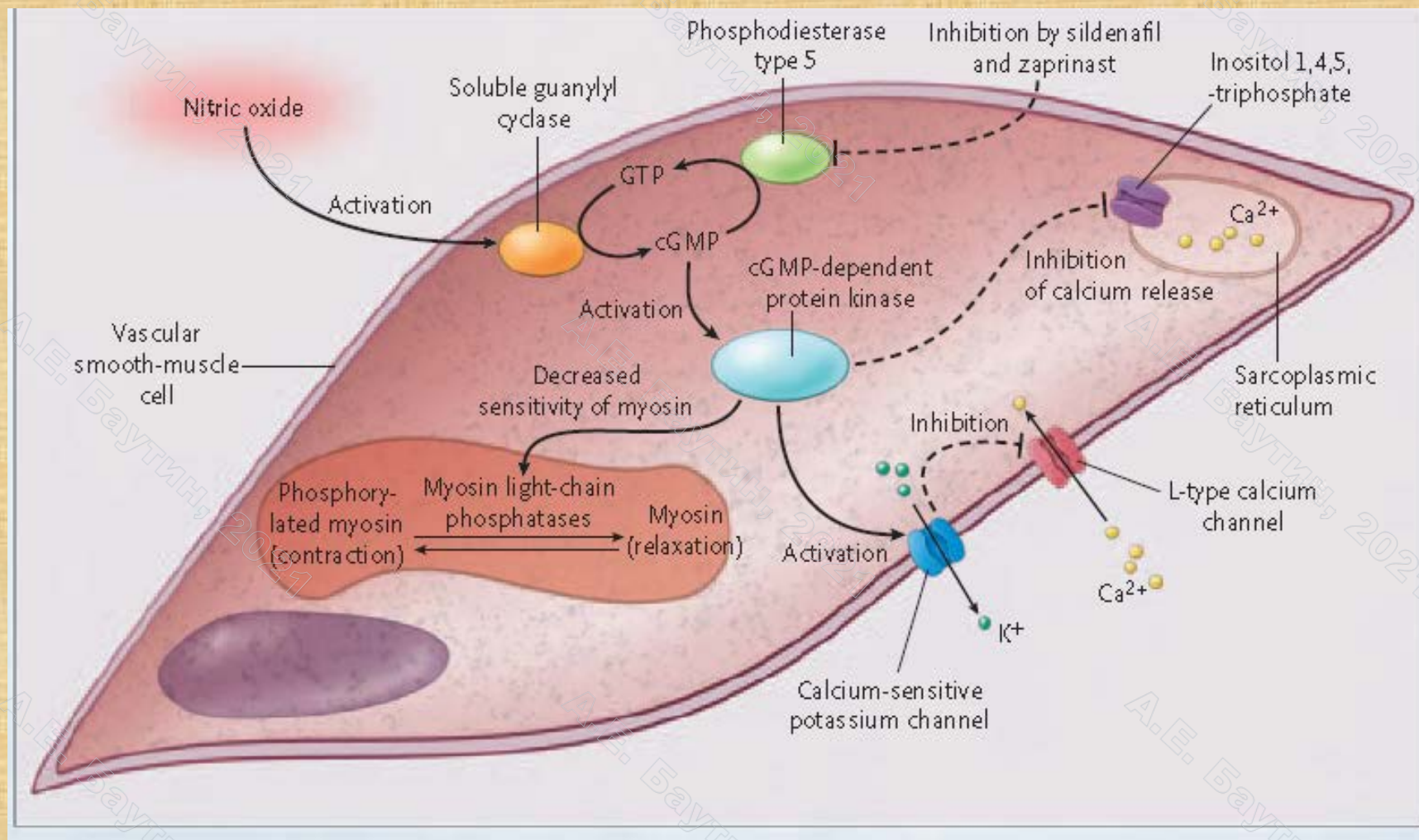
Место включения	Y- коннектор	После увлажнителя	До увлажнителя
Доля препарата, %	14.5 ± 1.0	16.8 ± 2.6	33.3 ± 3.6

Ari A., Areabi H., Fink J. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult// Respir Care.- 2010. – Vol. 55. - P.837– 844

Ингаляция оксида азота

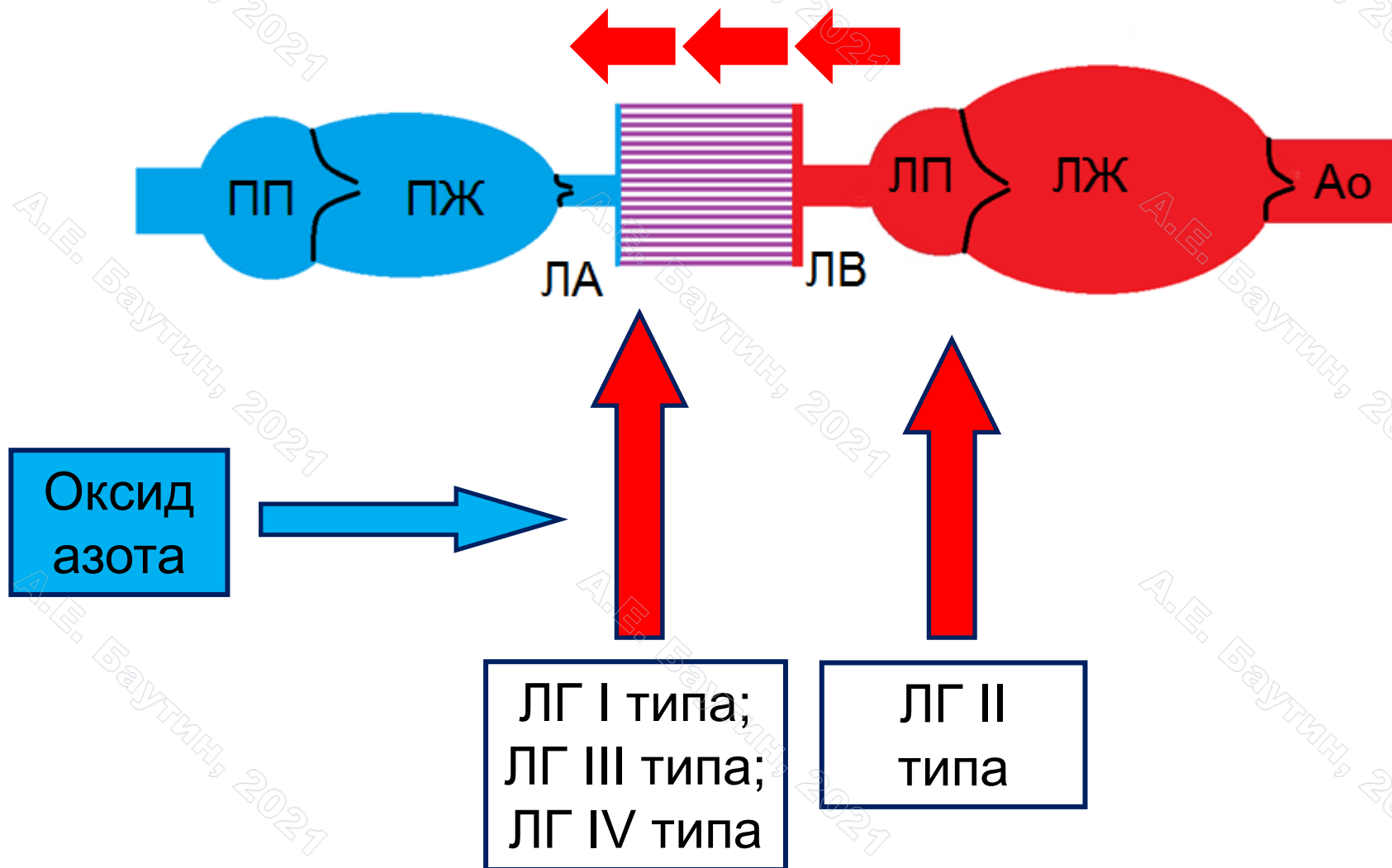


Содержание оксида азота в воздухе — от 0,01 до 0,5 ppm



Griffiths M., Evans T. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med 2005;353:2683-95.

Оксид азота как вазодилататор малого круга



БАЛЛОН



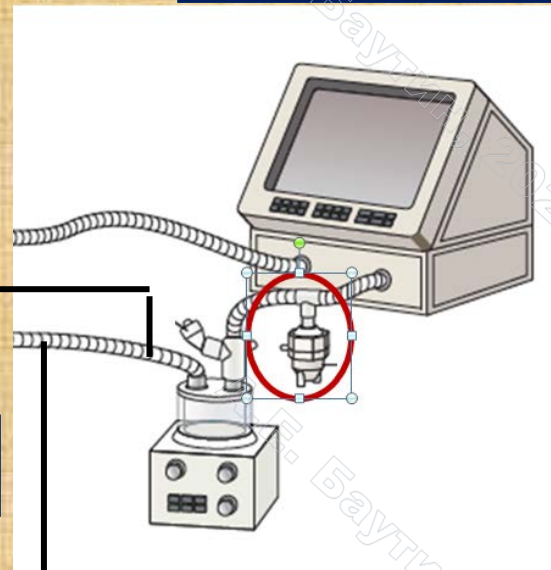
99,9% N₂; 0,1% NO
1000 ppm
150 атм
6000 л/40 л
1500 л/10 л

РОТАМЕТР



0 – 900 мл/мин

КОНТУР



NO
NO₂

Газоанализатор





Оксид азота (мл/мин) = доза (ppm) × МОВ (л)

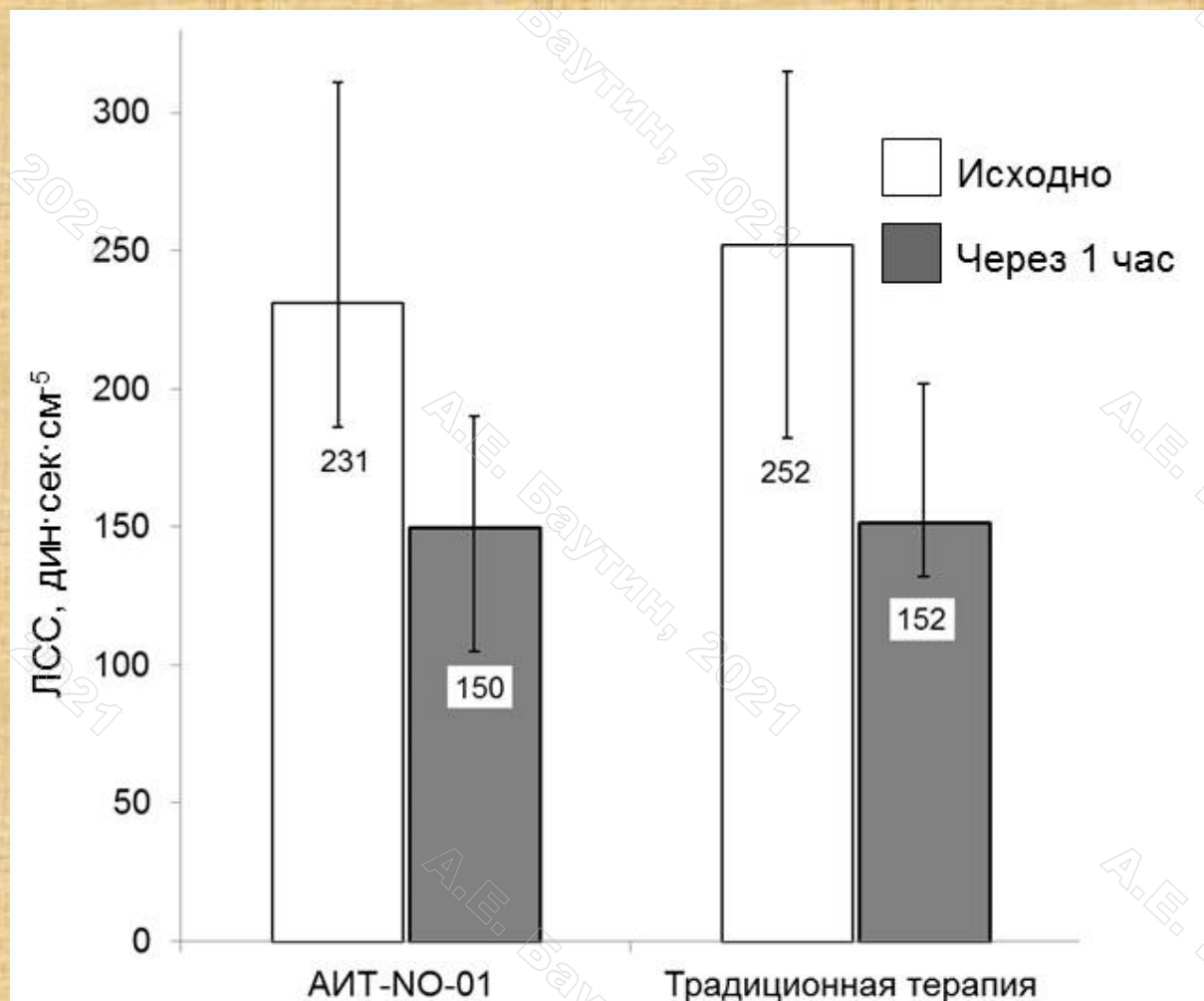
Дозировка

- о 500-1000 ppm — летальная доза;
- о в эксперименте 40 ppm безопасны до 6 месяцев;
- о 40 ppm не вызывает метгемоглобинообразования;
- о Обычно используют 20-60 ppm;
- о 80 ppm разрешены на период до 3 часов

Аппарат для ингаляции оксида азота «Тианокс» синтез оксида азота из атмосферного воздуха

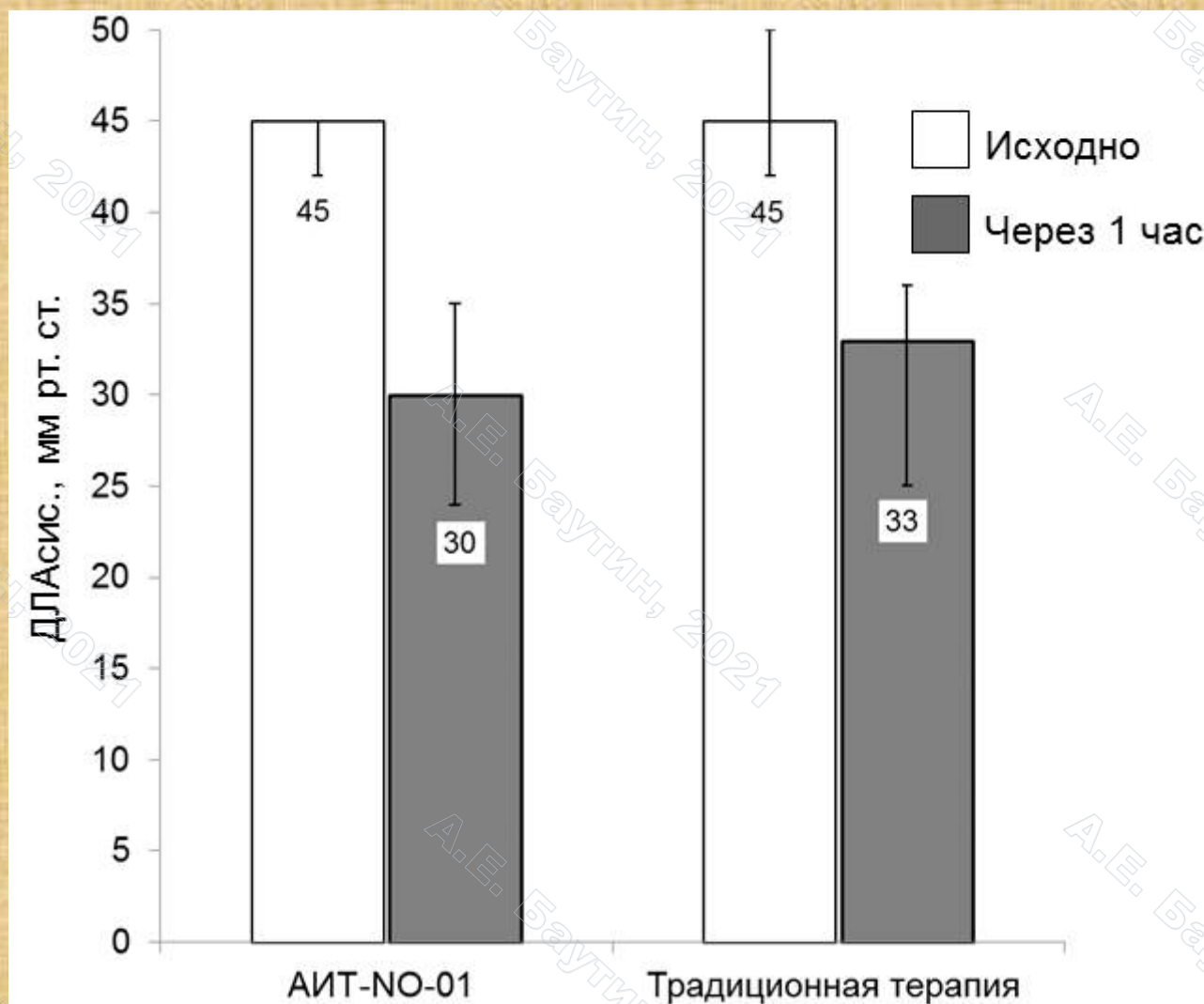


Клинические испытания аппарата АИТ-НО-01



При использовании аппарата АИТ-НО-01 и при традиционной терапии ингаляция оксида азота значительно снижала легочное сосудистое сопротивление

Клинические испытания аппарата АИТ-НО-01



Ингаляция оксида азота значительно снижала систолическое давление в легочной артерии

Диоксид азота (NO₂)

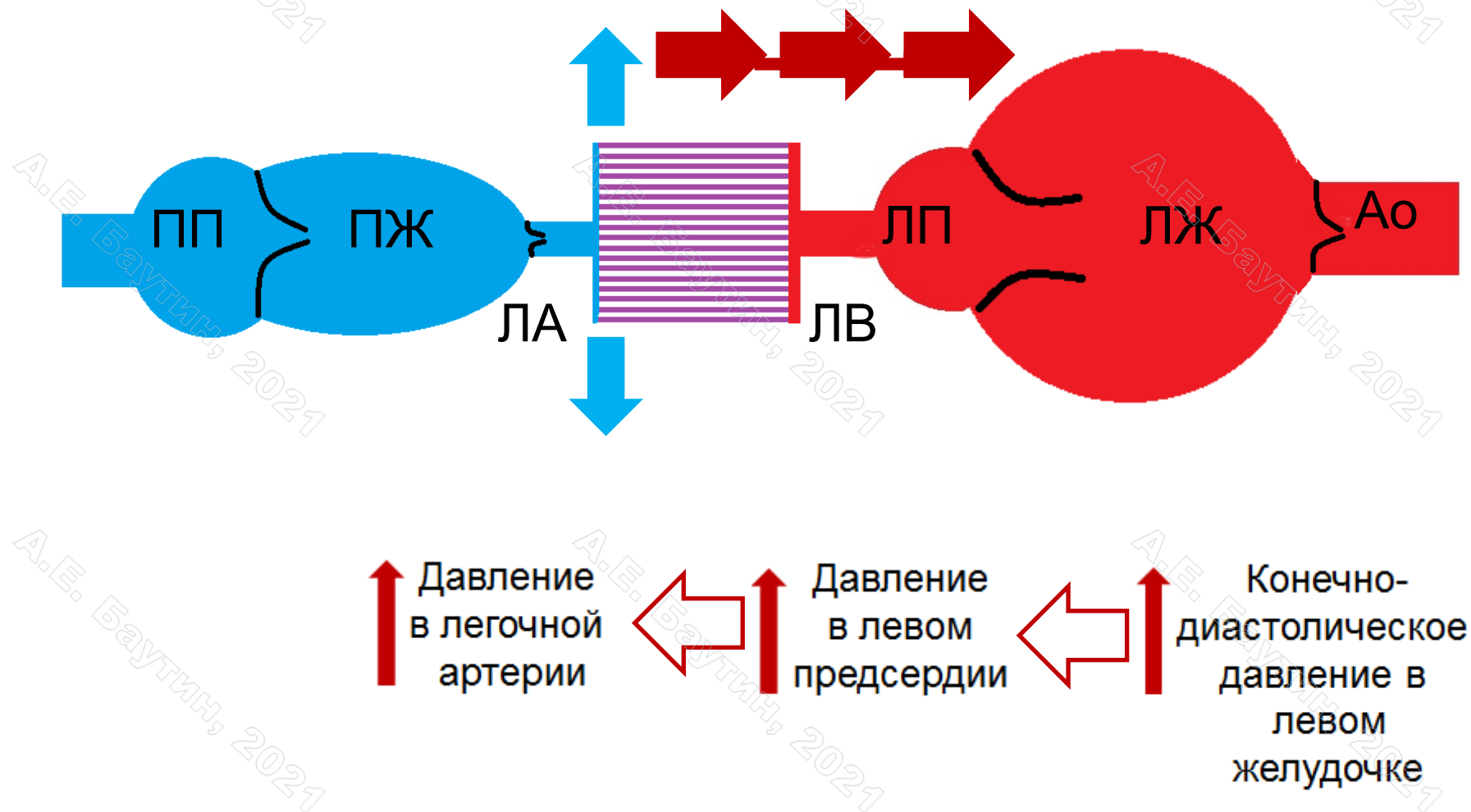
Токсичность

- о агрессивный газ. При реакции с водой образует азотную кислоту;
- о смертельная доза (1 мин) — 183 ppm;
- о в рабочей окружающей среде при воздействии на протяжении 8 часов может быть до 2 ppm;
- о при ингаляционной терапии оксидом азота не рекомендуется превышать уровень диоксида азота более 2 ppm

Метгемоглобин

- о Нет опасности при ингаляции оксида азота с концентрацией менее 40 ppm;
- о Метгемоглобин не должен превышать 3%

Оксид азота противопоказан для пациентов с заболеваниями левых отделов сердца



Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction.

E Loh, J S Stamler, J M Hare, J Loscalzo and W S Colucci

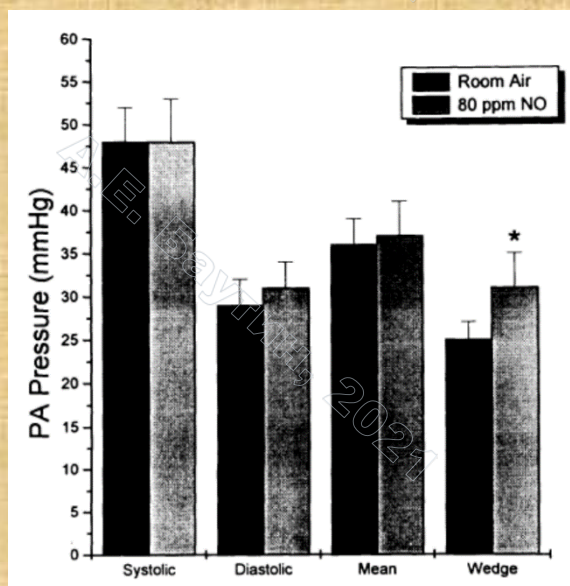
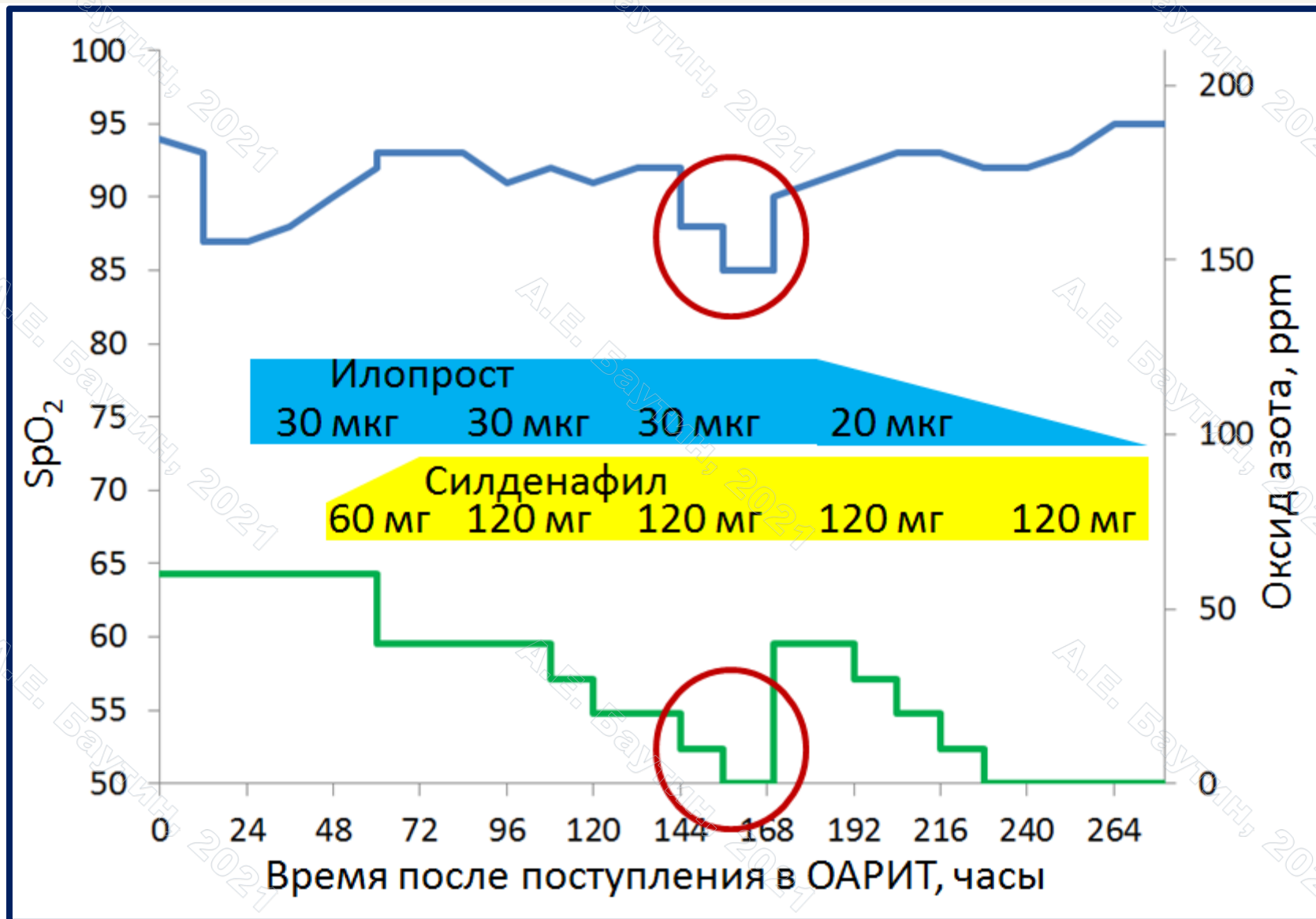


TABLE 1. Hemodynamic Effects of Inhaled NO in Patients With Congestive Heart Failure (n=19)

	Room Air	NO	P
HR, bpm	90±3	93±3	NS
MAP, mm Hg	79±3	81±3	NS
SVR, dyne · s · cm ⁻⁵	1102±104	1041±97	NS
PA, mm Hg	35±4	37±4	NS
PAWP, mm Hg	25±3	31±4	<.001
LVEDP, mm Hg; n=10	28±4	34±5	.02
PVR, dyne · s · cm ⁻⁵	226±30	119±13	<.001
PA-PAWP, mm Hg	11±1	6±0.5	<.001
SVI, mL/m ²	26±2	24±2	.03
CI, L · min ⁻¹ · m ⁻²	2.3±0.2	2.1±0.2	.03

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 - 85.

Многокомпонентная терапия вазодилататорами при декомпенсации легочной гипертензии





В помощь практическому врачу

Вестник анестезиологии и реаниматологии, Том 15, № 5, 2018

DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86

ОСТРАЯ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

А. Е. БАУТИН¹, В. В. ОСОВСКИХ²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова», Санкт-Петербург, Россия

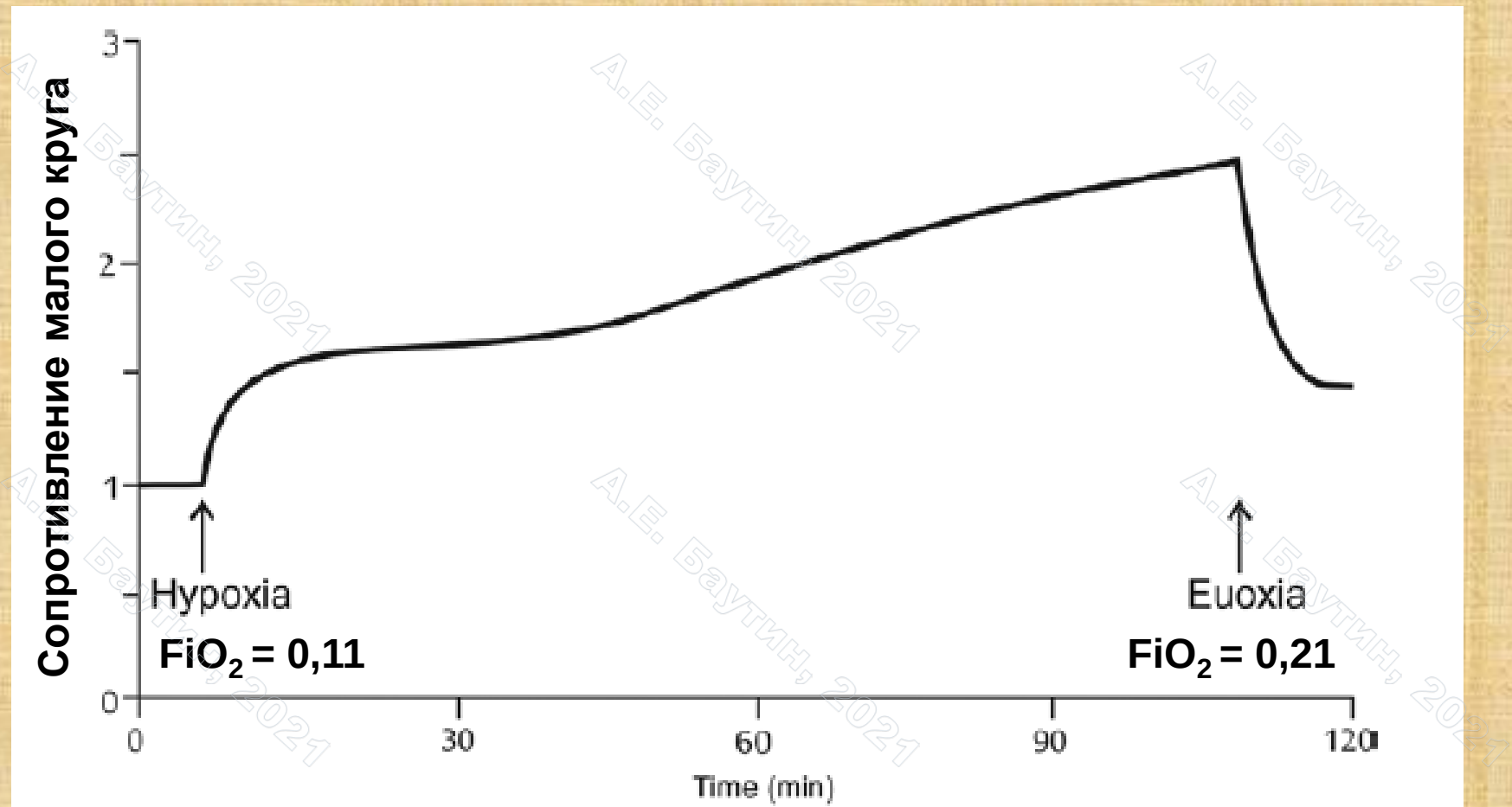
Баутин А.Е., Осовских В.В. Острая правожелудочковая недостаточность//
Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Том 15, № 5. – С. 74 –
86. DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86.

Острая дыхательная недостаточность

Гипоксическая вазоконстрикция

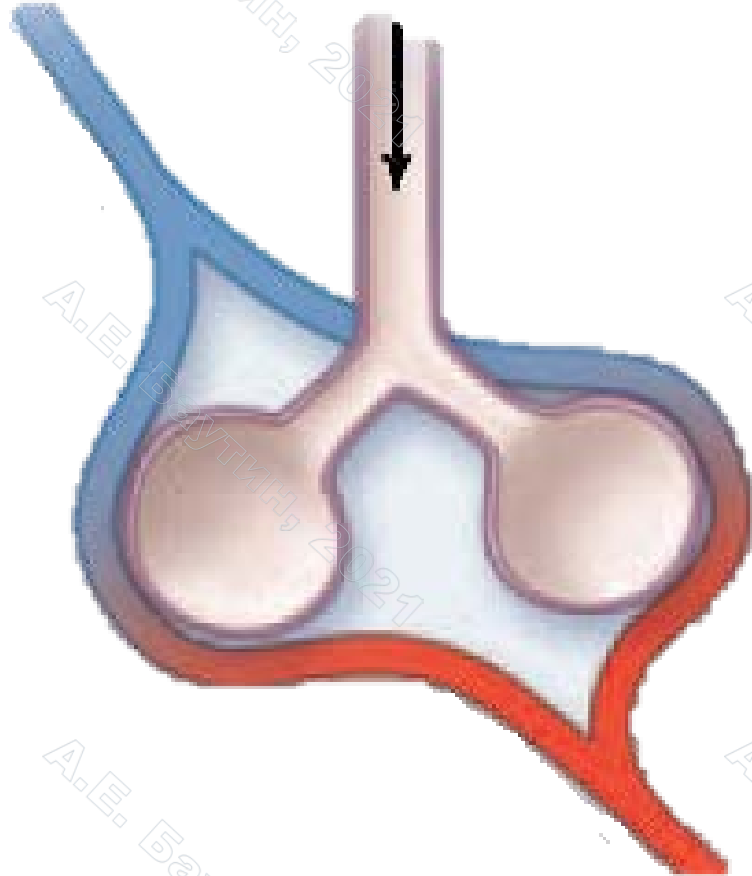
Гипоксическая легочная вазоконстрикция — фундаментальный физиологический механизм, направленный на перераспределение крови из плохо вентилируемых участков легких в хорошо вентилируемые для оптимизации вентиляционно-перфузионного соотношения и предупреждения гипоксемии.

- о Открыт Bradford J.R., Dean H.P., 1894
- о Детально описан Euler U., Liljestrand G., 1946

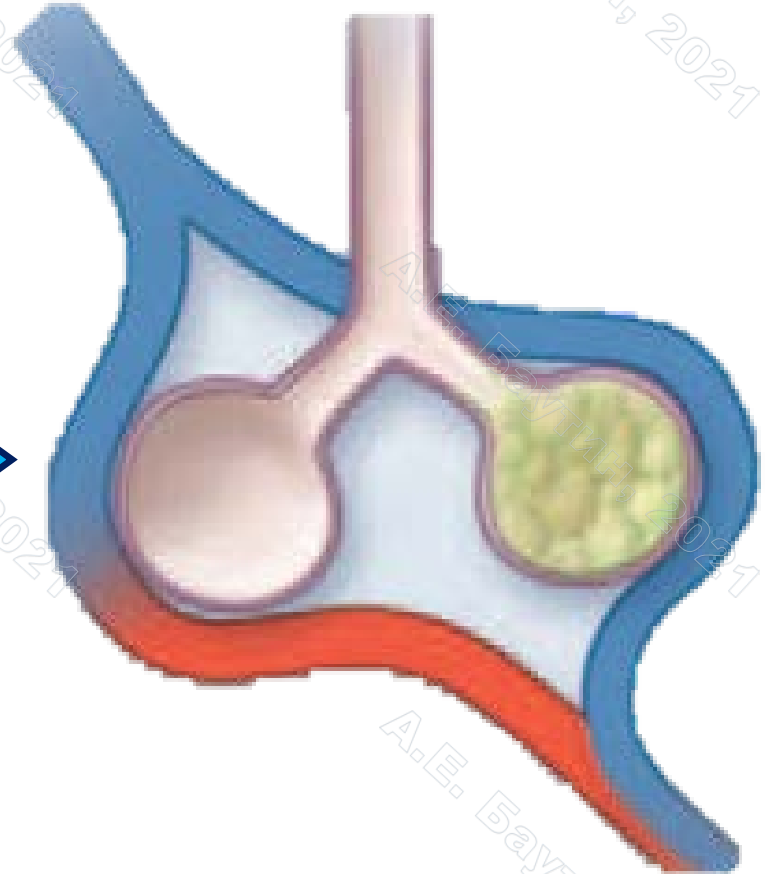
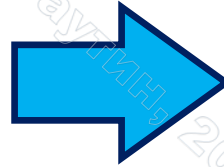


Talbot N.P., et al. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to ~2 h of isocapnic hypoxia. J Appl Physiol 2005;98:1125–39

$SvO_2 = 70\%$



$SvO_2 = 70\%$

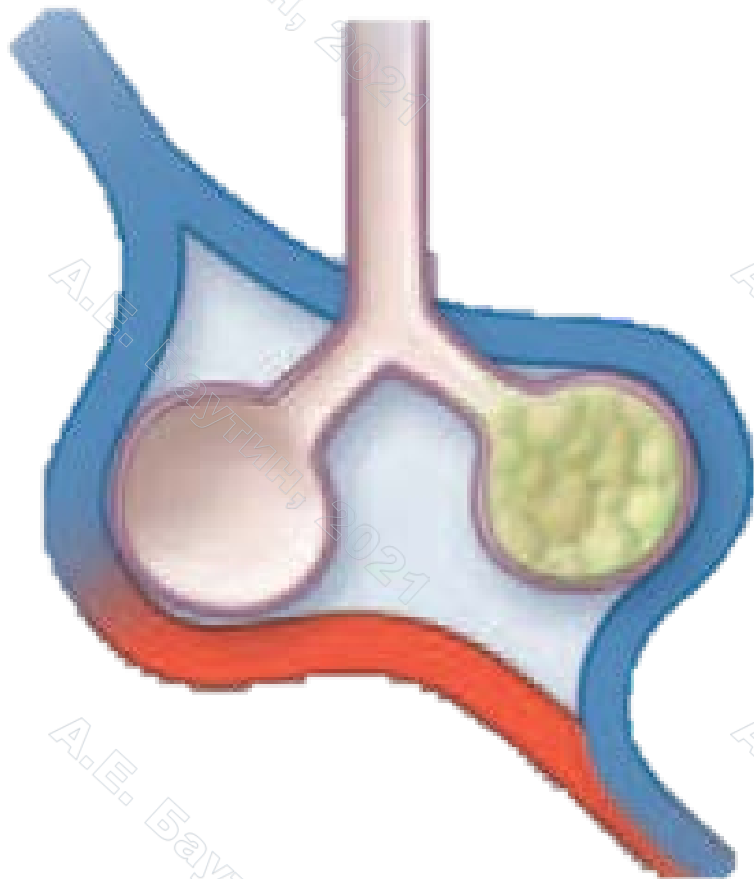


$SaO_2 = 100\%$

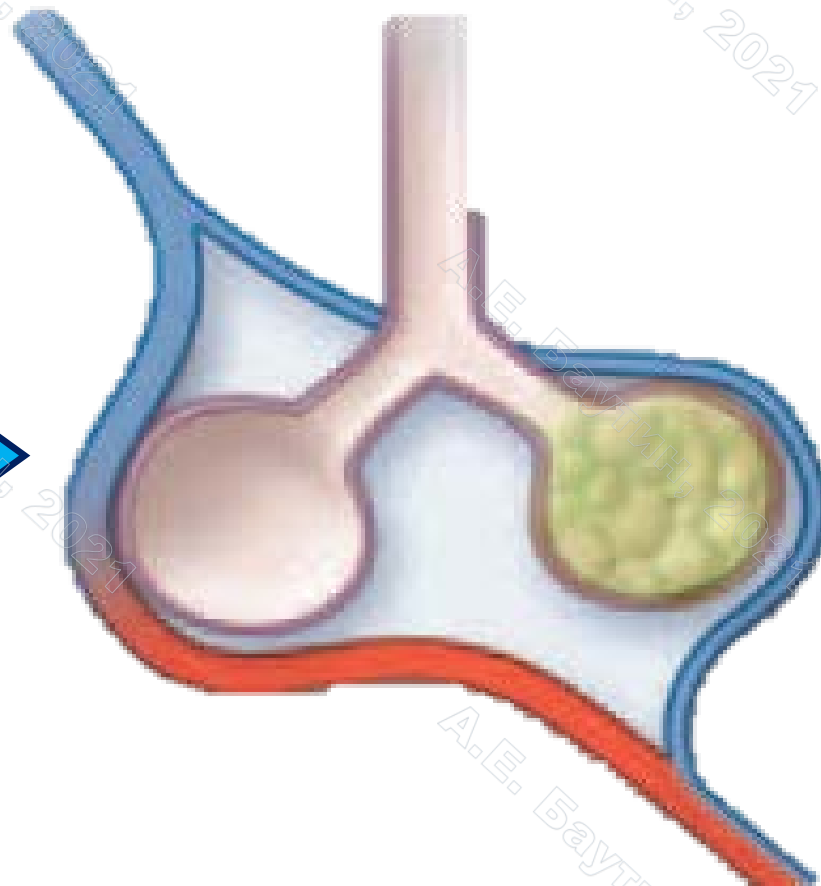
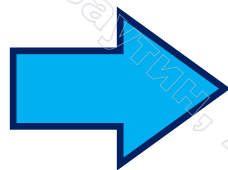
$SaO_2 = 85\%$

Гипоксическая вазоконстрикция

$SvO_2 = 70\%$



$SvO_2 = 70\%$



$SaO_2 = 85\%$

$SaO_2 = 93\%$

Вазодилататоры при гипоксической вазоконстрикции

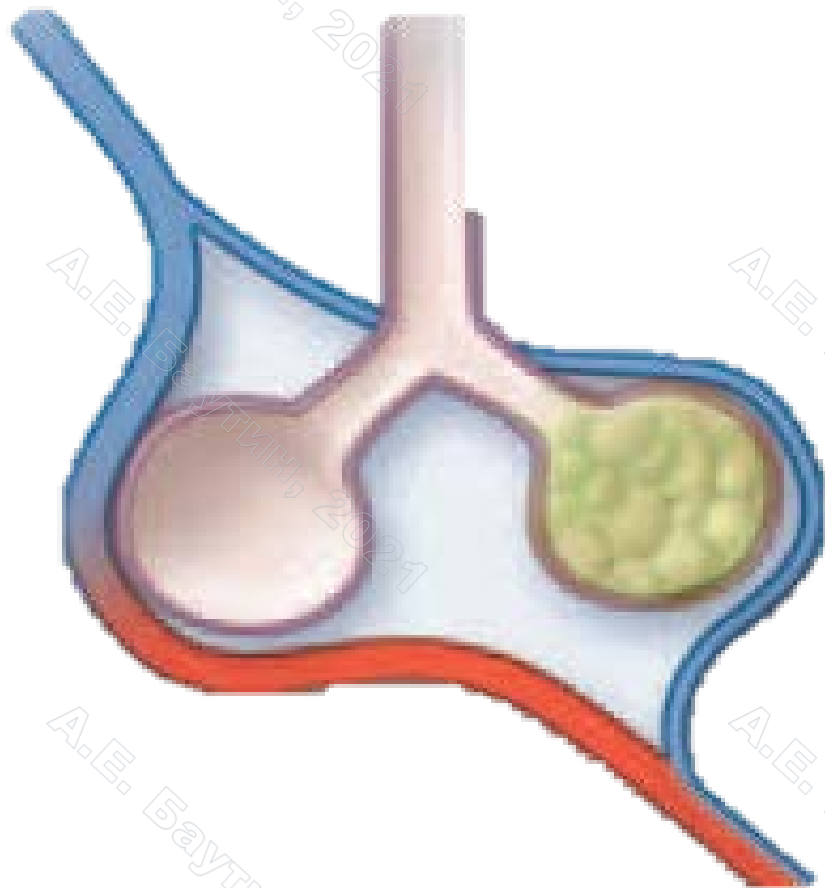
Внутривенное назначение вазодилататоров блокирует гипоксическую вазоконстрикцию и способствует прогрессированию гипоксемии. Подобным эффектом обладают:

- о Антагонисты кальция
- о Нитропрепараты
- о Простаноиды
- о В2-адреностимуляторы
- о Ингибиторы ФДЭ V типа
- о Ингибиторы АПФ

- о *Hales C.A. Hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin. Am J Med 1978; 65:911–8*
- о *Burghuber O.C. Nifedipine attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 1987; 52:86–93*
- о *Cargill R.I., et al Lisinopril attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. Chest 1996; 109:424–9*

Гипоксическая вазоконстрикция

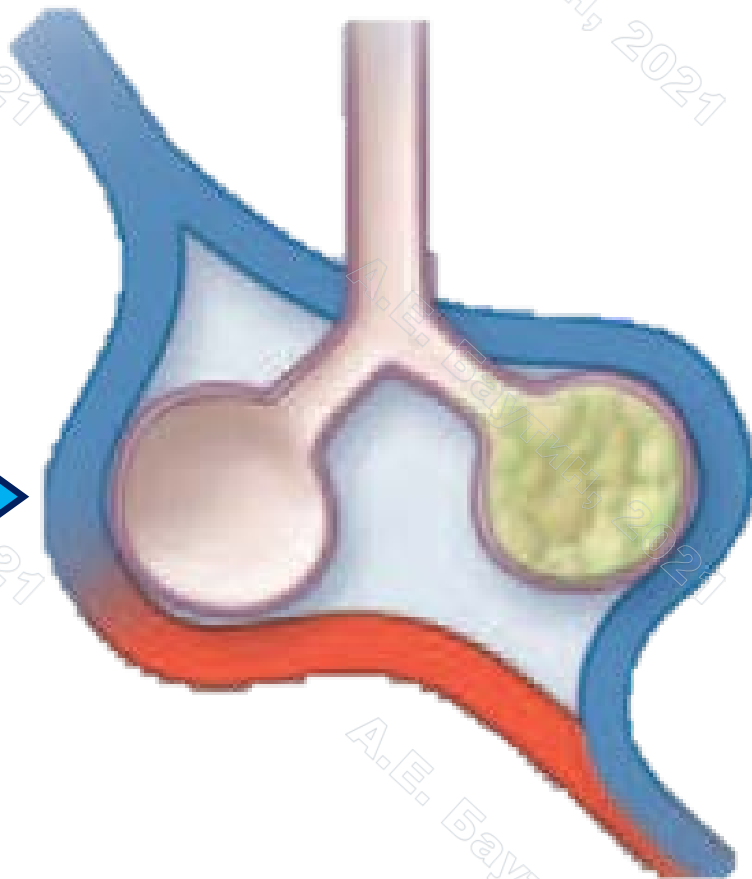
$SvO_2 = 70\%$



$SaO_2 = 93\%$

Внутривенные вазодилататоры

$SvO_2 = 70\%$



$SaO_2 = 85\%$

Оксид азота

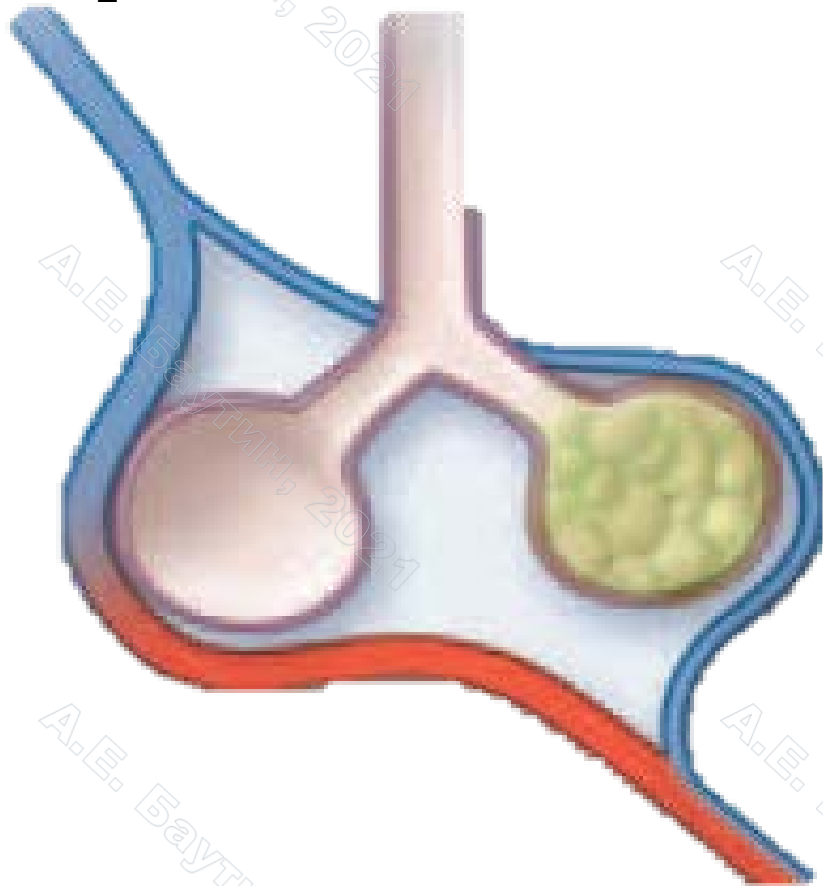
Ингаляция оксида азота улучшает оксигенацию, поскольку препарат вызывает вазодилатацию в вентилируемых зонах легких и перераспределяет в них кровоток из поврежденных участков

Rossaint R., Falke K.J., Lopez F., Slama K., Pison U.
Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome.

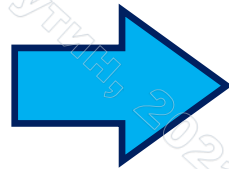
N Engl J Med, 1993 - 328(6): 399-405.

Гипоксическая вазоконстрикция

$SvO_2 = 70\%$

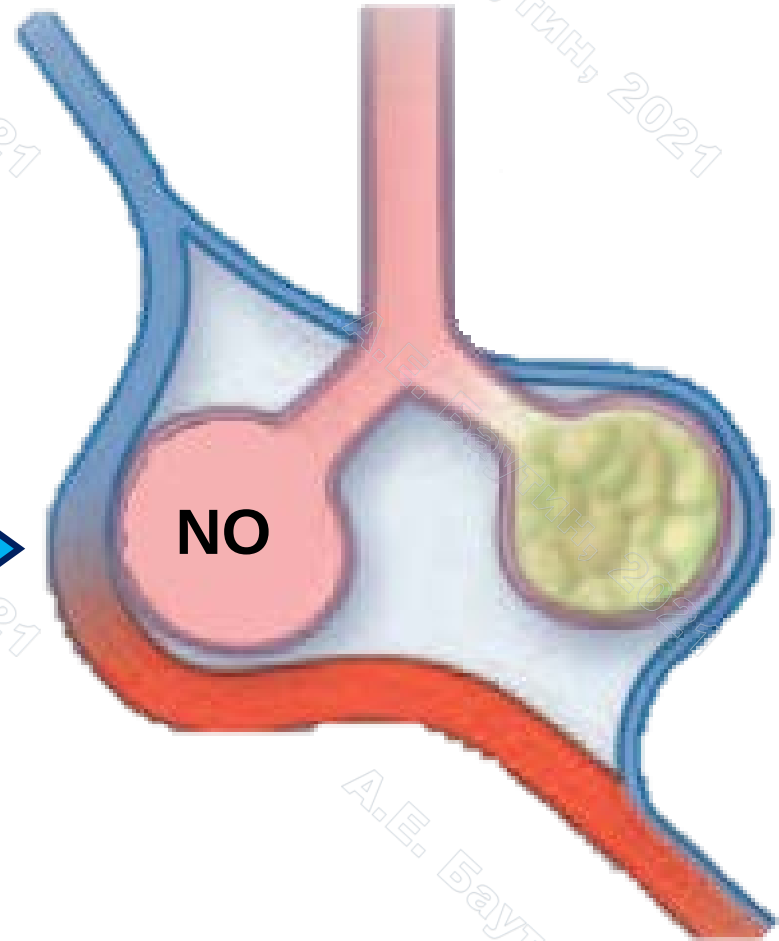


$SaO_2 = 93\%$



Ингаляционный оксид азота

$SvO_2 = 70\%$

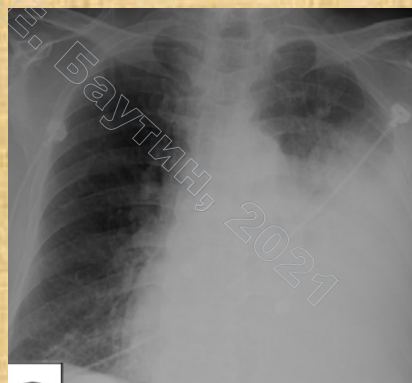


$SaO_2 = 98\%$

Легочная гипертензия III типа при ОРДС и пневмонии



**Гипоксическая
вазоконстрикция**



**Легочная гипертензия
III типа**

Среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст.

Легочная гипертензия имеется у 40-75% пациентов, госпитализированных в ОРИТ с диагнозом пневмония и у 30-50% пациентов с ОРДС

Gómez F.P., et al. Effect of nitric oxide inhalation on gas exchange in acute severe pneumonia. Respir Physiol Neurobiol. 2013;187(2):157-163.

Saydain G., et al. Pulmonary hypertension an independent risk factor for death in intensive care unit: correlation of hemodynamic factors with mortality. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015 23;9:27-33.

Легочная гипертензия III типа при пневмонии

Гипоксическая вазоконстрикция



Легочная гипертензия III типа



Дисфункция правого желудочка

Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group

177 пациентов, 30 клинических центров.

ОРДС, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.

Ингаляция оксида азота 1,25, 5, 20, 40, 80 ppm

- о Нет различий в летальности

- о Улучшение показателей оксигенации

Dellinger R.P., Zimmerman J.L., Taylor R.W., et al: Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med 1998, 26:15-23,

Low-Dose Inhaled Nitric Oxide in Patients With Acute Lung Injury

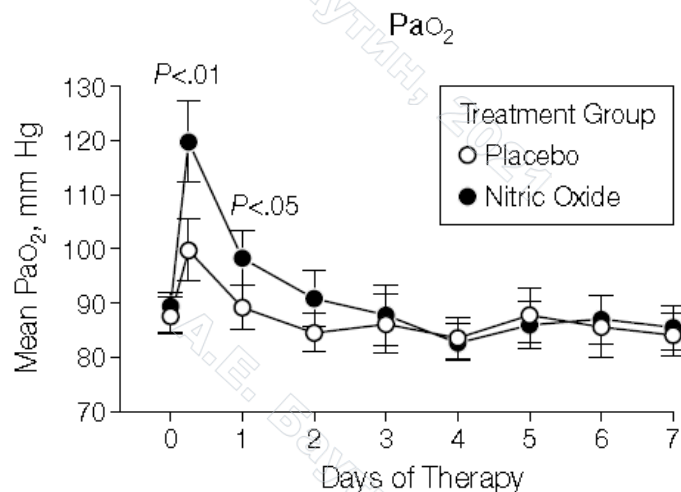
A Randomized Controlled Trial

385 пациентов в 46 клиниках, 1996 – 1999 гг.

ОРДС (исключая сепсис), $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ мм рт. ст.

Ингаляция оксида азота 5 ppm до 28 суток.

Летальность: NO-группа — 23%, группа контроля — 20%.



Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. et al. Lowdose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 291, № 13. — P.1603—1609.

[Intervention Review]

Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults

2016 г.

14 исследований, 1243 пациента

Ингаляция оксида азота при ОРДС:
о не влияет на летальность;
о улучшает показатели оксигенации



Клинические рекомендации

Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома

МКБ 10: J80

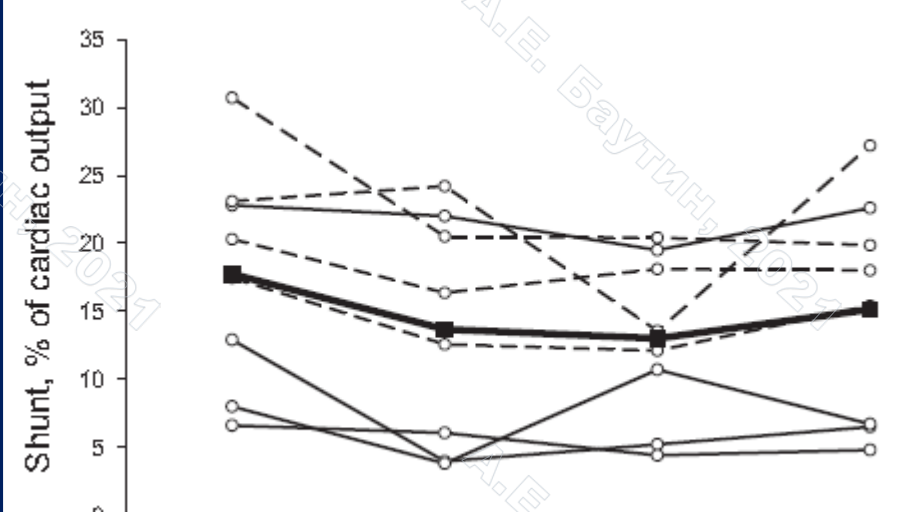
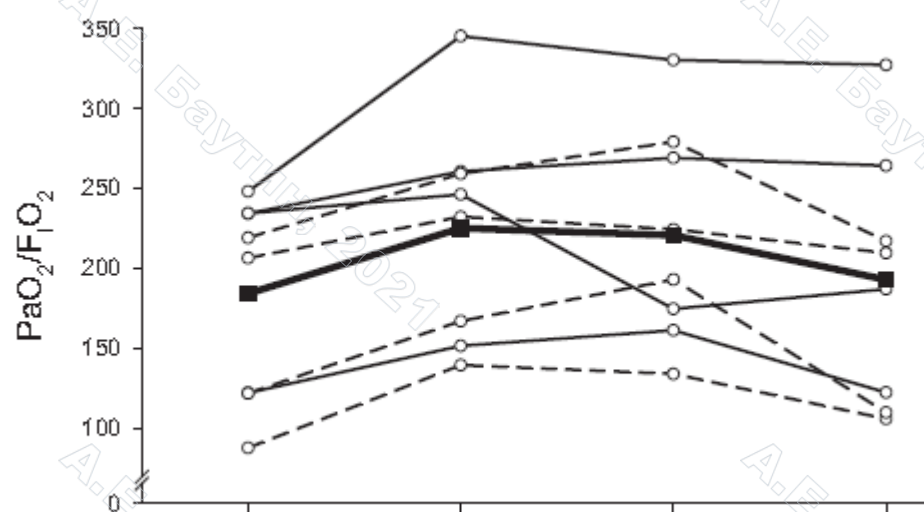
Год утверждения (частота пересмотра): 2020 (пересмотр каждые 3 года)

ID:

Рекомендация 58. У пациентов с тяжелым ОРДС и критической гипоксемией рекомендовано использование ингаляции оксида азота в средней дозе 5-20 ppm с целью временного обеспечения газообмена перед началом ЭКМО; рутинное применение не может быть рекомендовано (уровень достоверности доказательств 1, уровень убедительности рекомендаций A)

Effect of nitric oxide inhalation on gas exchange in acute severe pneumonia

Federico P. Gómez^{a,b,c,1}, Veronica M. Amado^{a,1,2}, Josep Roca^{a,b,c}, Antoni Torres^{a,b,c},
Josep M. Nicolas^{b,d}, Robert Rodriguez-Roisin^{a,b,c}, Joan A. Barberà^{a,b,c,*}



Gómez F.P., et al. Effect of nitric oxide inhalation on gas exchange in acute severe pneumonia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;187(2):157-163.

Bronicki R.A. et al. Multicenter randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for pediatric acute respiratory distress syndrome. J Pediatr, 2015 - 166(2): 365-369 e361.

55 детей с ОРДС

- о Снижение продолжительности ИВЛ;
- о Снижение летальности.

Dowell J.C. et al. Association of Response to Inhaled Nitric Oxide and Duration of Mechanical Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Pediatr Crit Care Med, 2017 - 18(11): 1019-1026.

161 ребенок с ОРДС

- о Снижение продолжительности ИВЛ.

COVID-19

Повреждение легких, тяжелая гипоксемия

Генерализованное повреждение эндотелия. Тромбоз русла малого круга. Острая правожелудочковая недостаточность

Гипериммунная реакция

Оксид азота при COVID-19

Локальные эффекты в легких

- о противовоспалительный эффект
- о антипролиферативный эффект
- о противовирусный эффект

Системные эффекты

Образование нитрозилгема (NO-гема)

- о угнетение апоптоза
- о противовоспалительный эффект
- о системный антиагрегантный эффект

Противовирусные эффекты оксида азота

- o Stark J.M. et al. Immune and functional role of nitric oxide in a mouse model of respiratory syncytial virus infection. J. Infect.Dis., 191 (3) (2005), pp. 387-395.
- o Sanders S.P., et al. Nitric oxide inhibits rhinovirus-induced cytokine production and viral replication in a human respiratory epithelial cell line. J. Virol., 72 (2) (1998), pp. 934-942.
- o Karupiah G., et al. Inhibition of viral replication by nitric oxide and its reversal by ferrous sulfate and tricarboxylic acid cycle metabolites. J. Exp. Med., 181 (6) (1995), pp. 2171- 2179.
- o Mehta D.R. The nitric oxide pathway provides innate antiviral protection in conjunction with the type I interferon pathway in fibroblasts / D.R. Mehta, A.A. Ashkar, K.L. Mossman //PLoS One. - 2012. - Vol. 7, № 2. - P. e31688.
- o Rimmelzwaan G.F. et al. Inhibition of influenza virus replication by nitric oxide. J. Virol., 73 (10) (1999), pp. 8880-8883.

Akerstrom S. et al. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. Virology 2009;395:1e9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.09.007>.

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Recommendations:

36. In mechanically ventilated adults with COVID-19 ARDS, we **recommend against** the routine use of inhaled nitric oxide (strong recommendation, low quality evidence).
37. In mechanically ventilated adults with COVID-19, severe ARDS and hypoxemia despite optimizing ventilation and other rescue strategies, we **suggest** a trial of inhaled pulmonary vasodilator as a rescue therapy; if no rapid improvement in oxygenation is observed, the treatment should be tapered off (weak recommendation, very low quality evidence).

Методические рекомендации

Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

90. При искусственной вентиляции лёгких у пациентов с ОРДС рутинное применение ингаляционного оксида азота (NO) не рекомендовано (УДД – 5, УУР –С)[64]

Комментарий. В клинических наблюдениях у пациентов с ОРДС вследствие НКИ COVID-19 отмечено, что эффективность применения оксида азота (NO) при рефрактерной гипоксемии невысока, но может быть использована как временная мера обеспечения оксигенации при критической гипоксемии перед подключением ЭКМО

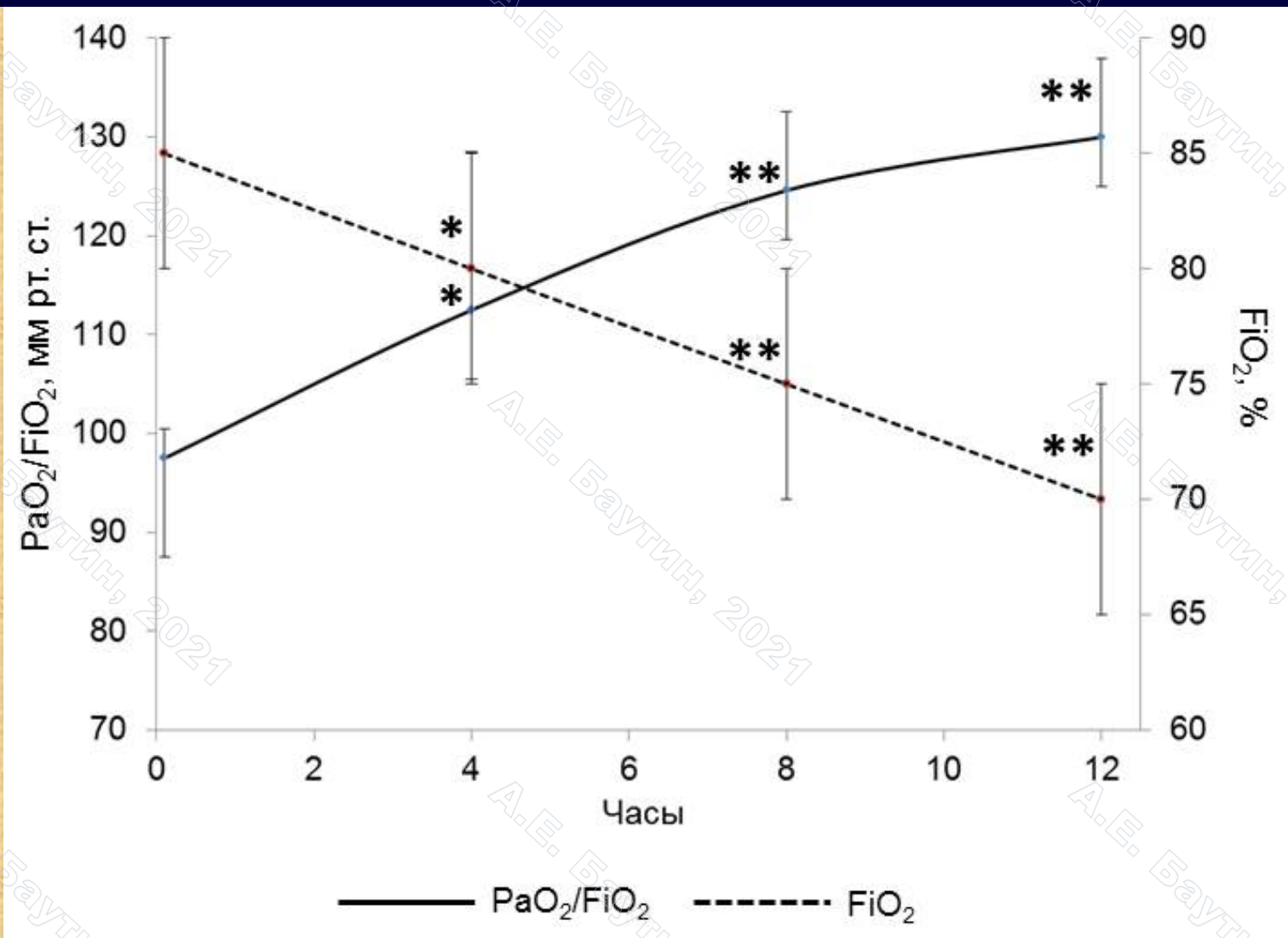
Оксид азота при COVID-19

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Study Title	Interventions	NCT Number
Nitric Oxide Inhalation Therapy for COVID-19 Infections in the ED	• Drug: Nitric Oxide Gas • Other: Inhaled Supplemental Oxygen	NCT04338828
NO Prevention of COVID-19 for Healthcare Providers	• Drug: Inhaled nitric oxide gas	NCT04312243
Nitric Oxide Gas Inhalation in Severe Acute Respiratory Syndrome in COVID-19	• Drug: Nitric Oxide Gas	NCT04306393
Nitric Oxide Gas Inhalation Therapy for Mild/Moderate COVID-19	• Drug: Nitric Oxide	NCT04305457

Использование аппарата АИТ-НО-01 при лечении COVID-19



Ингаляция оксида азота с использованием установки АИТ-НО-01 сопровождалась значимым улучшением оксигенации, что позволяло снизить концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси.