

*С.Н.Авдеев, Н.А.Царева, Г.В.Неклюдова, А.Г.Чучалин*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА ПРИ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХОБЛ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

EFFICACY AND SAFETY OF INHALED NITRIC OXIDE IN PATIENTS  
WITH ACUTE PULMONARY HYPERTENSION DUE TO EXACERBATION  
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

*S.N.Avdeev, N.A.Tsareva, G.V.Neklyudova, A.G.Chuchalin*

### Summary

The study objective was to assess effects of inhaled nitric oxide (iNO) on pulmonary hemodynamics and gas exchange in patients with acute cor pulmonale due to acute exacerbation of COPD and to evaluate an optimal dose and factors predicting the response to iNO in these patients.

Fifteen patients (3 females, 12 males; mean age of  $58.0 \pm 6.4$  yrs; FEV<sub>1</sub>  $0.88 \pm 0.24$  L; PaO<sub>2</sub>  $52.6 \pm 3.5$  mm Hg; PaCO<sub>2</sub>  $49.4 \pm 8.2$  mm Hg) with acute exacerbation of COPD, not requiring respiratory support were involved to the study.

Oxygenation and haemodynamic variables were measured initially against the supplemental oxygen background and then 15 min after each sequential addition of 10, 20, and 30 ppm iNO to the gas mixture. The patients were considered as responders if the mean pulmonary artery pressure (Ppa) or the pulmonary vascular resistance (PVR) decreased by 20 %. An electrochemical gas sensor device PrinterNOx provided continuous analysis of nitric oxide and oxidative nitric oxide products.

There was an improvement in haemodynamic variables during the iNO inhalations: Ppa decreased from  $36 \pm 6$  to  $28 \pm 3$  mm Hg, PVR decreased from  $371 \pm 83$  to  $249 \pm 49$  dyne sec/cm<sup>-5</sup> (all  $p < 0.01$ ), the cardiac index did not change. There was a mild but significant improvement in oxygenation at 10 ppm iNO (PaO<sub>2</sub> increased from  $64 \pm 6$  to  $68 \pm 9$  mm Hg,  $p < 0.01$ , and Qs/Qt reduced from  $23 \pm 5$  to  $20 \pm 4$  %,  $p < 0.05$ ), PaCO<sub>2</sub> remained unchanged. Twelve patients (80 %) responded to iNO. The iNO-induced decrease in Ppa and PVR correlated positively with the basal Ppa and PVR (all  $p \leq 0.01$ ) and negatively with the basal pH (all  $p \leq 0.05$ ).

Conclusion. Our data show that iNO improves the pulmonary hemodynamics and oxygenation in patients with acute exacerbation of COPD and that the optimal iNO dose for the treatment of both pulmonary hypertension and hypoxemia was 10 ppm. The response to iNO was greater in patients with more severe pulmonary hypertension and respiratory acidosis.

### Резюме

Задачи исследования — изучить эффекты ингаляционного оксида азота (iNO) на легочную гемодинамику и газообмен у больных с легочной гипертензией на фоне обострения ХОБЛ, выявить оптимальную дозу iNO, оценить факторы-предикторы ответа на iNO.

Пациенты — 15 больных с обострением ХОБЛ (3 женщины, 12 мужчин; средний возраст  $58,0 \pm 6,4$  года; FEV<sub>1</sub>  $0,88 \pm 0,24$  л; PaO<sub>2</sub>  $52,6 \pm 3,5$  мм рт. ст.; PaCO<sub>2</sub>  $49,4 \pm 8,2$  мм рт. ст.), не требующих респираторной поддержки.

Параметры гемодинамики и оксигенации оценивались до начала исследования (на фоне O<sub>2</sub>) и затем последовательно в конце сеансов iNO в концентрациях 10, 20 и 30 ppm (на фоне O<sub>2</sub>). Пациенты считались "ответчиками" при наличии снижения среднего давления в легочной артерии (Ppa) или легочного сосудистого сопротивления (PVR) более чем на 20 %. Для постоянного контроля NO и NO<sub>2</sub> был использован электрохимический анализатор PrinterNOx.

На фоне терапии iNO наблюдалось улучшение легочной гемодинамики: Ppa снизилось от  $36 \pm 6$  до  $28 \pm 3$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ), PVR снизилось от  $371 \pm 83$  до  $249 \pm 49$  дин с/см<sup>-5</sup> ( $p < 0,01$ ), сердечный индекс не изменился. При iNO 10 ppm наблюдалось достоверное улучшение оксигенации (PaO<sub>2</sub> повысилось от  $64 \pm 6$  до  $68 \pm 9$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ; Qs/Qt уменьшилось от  $23 \pm 5$  до  $20 \pm 4$  %,  $p < 0,05$ ),

$\text{PaCO}_2$  не изменилось. 12 (80 %) больных ответили на терапию iNO. Была выявлена корреляция между изменениями  $\text{Ppa}$  и  $\text{PVR}$  и базальными уровнями  $\text{Ppa}$  и  $\text{PVR}$  (все  $p \leq 0,01$ ) и показателем pH артериальной крови (все  $p \leq 0,05$ ).

Заключение. iNO достоверно улучшает показатели легочной гемодинамики и газообмена у больных с обострением ХОБЛ, оптимальная доза iNO для терапии легочной гипертензии и гипоксемии составляет 10 ppm. Ответ на iNO выше у больных с более высокими значениями  $\text{Ppa}$  и  $\text{PVR}$  и респираторным ацидозом.

Легочная гипертензия (ЛГ) и ее прямое следствие — хроническое легочное сердце — являются одними из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По приблизительным оценкам, ЛГ встречается у 40 % всех больных ХОБЛ, причем распространенность ЛГ и легочного сердца зависит от степени тяжести заболевания. При значениях показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с ( $\text{ОФВ}_1$ ) ниже 600 мл, частота развития легочного сердца приближается к 70 % [1].

Легочная гипертензия у больных ХОБЛ обычно характеризуется как легкая или умеренная, у большинства больных среднее давление в легочной артерии ( $\text{Ppa}$ ) обычно находится в пределах 25–36 мм рт. ст. [1], т. е. значительно ниже уровней  $\text{Ppa}$  при первичной ЛГ, хронической тромбоэмболической ЛГ или при ЛГ у больных с митральными пороками сердца, где  $\text{Ppa}$  часто превышает 50 мм рт. ст. Однако уровень давления в легочной артерии может значительно повышаться у больных ХОБЛ во время обострения заболевания. Основной причиной такого ухудшения является нарушение газообмена и механики дыхания [3]. Острое повышение постнагрузки на правый желудочек (ПЖ) приводит к повышению конечно-диастолического объема ПЖ и снижению фракции выброса ПЖ. Кроме того, дополнительные факторы, появляющиеся во время обострения ХОБЛ, например системный воспалительный ответ организма на инфекционный фактор, могут вести к снижению сократительной способности ПЖ, что также может влиять на развитие недостаточности ПЖ и снижение сердечного выброса.

Терапия обострения ЛГ состоит из терапии причинного фактора обострения (инфекции, тромбоэмболии и т. д.), кислородотерапии, вазодилаторов [3]. Кислород является важнейшим компонентом ЛГ при обострении ХОБЛ, однако в условиях дисфункции сосудистого эндотелия ответ на  $\text{O}_2$  со стороны легочных сосудов значительно снижен [4].

Все известные вазодилаторы (нитраты, антагонисты кальция,  $\alpha$ -блокаторы, простаглицлин и др.) не только вызывают расширение легочных сосудов, но также обладают способностью к дилатации сосудов большого круга кровообращения, что приводит к развитию нежелательных системных эффектов (гипотензии, тахикардии). Более того, все перечисленные препараты оказывают и неблагоприятное влияние на легочный газообмен: вследствие неселективной вазодилатации легочных сосудов в регионах

с плохой вентиляцией происходит усугубление уже имеющейся гипоксемии [3].

В отличие от системных вазодилаторов, ингаляционный оксид азота (NO) не только обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, но также обладает и селективным действием на сосуды малого круга, т. е. не действует на системное кровообращение, не вызывает системной гипотензии и не ухудшает газообмен [5]. Получены данные об эффективности ингаляционного NO у больных ХОБЛ в стабильном состоянии [6], во время физической нагрузки [7], при обострении ХОБЛ во время респираторной поддержки [8], однако нет сведений об использовании NO при довольно частой и сложной ситуации — у больных с обострением ХОБЛ, не требующим респираторной поддержки.

Задачами нашего исследования являлись: 1) изучение влияния ингаляционного NO на показатели легочной гемодинамики и газообмена у больных с обострением ХОБЛ; 2) определение оптимальной дозы NO (исследование "доза-ответ"); 3) оценка факторов-предикторов ответа больных ХОБЛ на терапию NO.

## Материалы и методы

В исследование были включены больные с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) на фоне обострения ХОБЛ (диагноз ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики) [9]. Все пациенты отвечали следующим критериям: возраст > 45 лет;  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст., pH: 7,30–7,40, наличие *cor pulmonale* по данным Допплер-эхокардиографии ( $\text{Ppa} > 30$  мм рт. ст. + соотношение конечно-диастолической площади правого желудочка к конечно-диастолической площади левого желудочка ( $\text{RVEDA} / \text{LVEDA} > 1,0$ ) [10].

Из исследования исключались больные с пневмонией, пороками сердца, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии; пациенты, нуждающиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с  $\text{pH} < 7,3$ ). От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ пульмонологии Минздрава РФ. До

начала исследования всем больным были проведены следующие диагностические методы обследования: сбор анамнеза заболевания и физикальная оценка, газовый анализ артериальной крови, трансторакальная Допплер-эхокардиография.

Всем больным в условиях отделения интенсивной терапии делалась катетеризация центральных вен, что позволило провести инвазивную оценку легочной гемодинамики и транспорта кислорода во время лечебных манипуляций. Больным, участвовавшим в исследовании, подавали  $O_2$  при помощи носовых канюль с потоками, достаточными для поддержания  $SpO_2$  более 90 %, на протяжении всех этапов исследования поток  $O_2$  был постоянным для каждого больного. Больные получали ингаляционно последовательно возрастающие концентрации  $NO$ : 10, 20 и 30 ppm (*particles per million*), при этом оценивались показатели легочной и системной гемодинамики, газовый анализ артериальной и смешанной венозной крови, субъективное состояние больных. Ответ на терапию  $NO$  оценивался как положительный при условии снижения  $P_{ра}$  или легочного сосудистого сопротивления (PVR) более 20 % [11, 12].

Больные получали ингаляции  $NO$  через носовые канюли в течение, как минимум, 15 мин (каждую дозу). Доставка  $NO$  проводилась из специально обработанных баллонов, содержащих  $NO$  250 ppm в азотной среде (*AGA Gas A/O*, Москва), при помощи редуктора-флоуметра "Регулятор Медконтрол" MC 4700 В (*AGA, Linde Gas*, Швеция) [13]. Точное титрование дозы  $NO$  проводилось путем постоянного анализа вдыхаемой смеси в полости носа больных при помощи электрохимического анализатора " $NO/NO_2$  Принтер  $NOx$ " ("Микро Медикл Лимитэд", Рочестер, Великобритания) (чувствительность — 0,1 ppm  $NO$ , время ответа — менее 30 с). Для контроля безопасности терапии  $NO$  с помощью " $NO/NO_2$  Принтер  $NOx$ " проводилось постоянное мониторирование концентрации метаболита реакции взаимодействия  $NO$  и  $O_2$  —  $NO_2$ .

Инвазивная оценка гемодинамики проводилась во время катетеризации центральных вен при помощи термодилуционного катетера "Сван Ганз 7F" (модель "Бэкстер 131F7", Ирвайн, Калифорния, США), который через подключичный или югулярный доступ под контролем кривой давления вводился в легочную артерию. Систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии ( $PAPs$ ,  $PAPd$ ,  $P_{ра}$  соответственно) мониторировалось постоянно, в то время как окклюзионное давление легочной артерии ( $PAOP$ ) измерялось перед и в конце каждого сеанса  $NO$ -терапии, а давление в правом предсердии ( $RAp$ ) определялось только в начале и конце инвазивного исследования. Сердечный выброс ( $CO$ ) определялся при помощи термодилуционной техники (HP модели 2350 A; "Хьюлетт Паккард", США), как минимум, трижды. Сердечный индекс ( $CI$ ) был рассчитан как отношение  $CO$  к общей поверхности тела ( $m^2$ ). Легочное сосудистое сопротивление рассчитывалось

как:  $PVR = 80 \times (P_{ра} - PAOP) / CO$ . На протяжении всего периода исследования проводилось мониторирование сердечного ритма, артериального давления и пульсоксиметрия.

Скрининговая оценка *cor pulmonale* проводилась при помощи ультразвукового анализатора "Лоджик-500" ("Дженерал Электрикс", США). Измерение среднего давления в легочной артерии проводили в режиме импульсно-волнового доплера по методу *A. Kitabatake*:  $\text{Log}_{10}(P_{ра}) = -2,8 \times (AT/ET) + 2,4$ , где  $AT$  — время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка,  $ET$  — время выброса (или время изгнания крови из правого желудочка) [14].

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

Исследование функции внешнего дыхания было сделано во время стабилизации состояния больных путем анализа кривой "поток-объем" на компьютерном спироанализаторе "Флоускрин" ("Эрих Йегер", Вюрцбург, Германия). При анализе спирометрии использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [15].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc.* Все численные данные представлены как *mean + SD*. Для оценки различий одноименных показателей, по сравнению с исходными данными, был использован непараметрический тест *Wilcoxon*. Анализ связи признаков проводилась при помощи метода ранговой корреляции по *Spearman*. Доверительный интервал > 95 % принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В течение 16 мес. (июнь 2001 — сентябрь 2002 г.) в исследование были включены 15 больных с обострением ХОБЛ, соответствующих критериям включения в протокол (12 мужчин и 3 женщины). Все они имели тяжелую форму ХОБЛ, и развитие обострения заболевания сопровождалось умеренной гипоксемией и гиперкапнией. Средний возраст больных составил  $58,0 \pm 6,4$  года, средний индекс массы тела —  $24,1 \pm 4$  кг/ $m^2$ . Все больные были курильщиками, стаж курения —  $33 \pm 7$  пачек-лет. Длительность заболевания равнялась  $18,1 \pm 3,4$  гг., среднее число обострений в течение года —  $2,9 \pm 1,5$ . У 9

Таблица 1

## Характеристика пациентов ХОБЛ

Характеристика больных	Mean ± SD	Range
Число больных		15
Возраст, лет	58,0 ± 6,4	48–62
Пол: М/Ж	12/3	
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,88 ± 0,24	0,61–0,98
ОФВ <sub>1</sub> , %	28 ± 8	22–35
ФЖЕЛ, л	2,01 ± 0,54	1,70–2,62
ФЖЕЛ, %	45 ± 12	31–59
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	52,6 ± 3,5	46–58
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	49,4 ± 8,2	38–59
pH	7,33 ± 0,02	7,31–7,39
SpO <sub>2</sub> , %	84 ± 4	81–88
Hb, г/дл	13,4 ± 0,4	11–18

больных при поступлении в стационар отмечены периферические отеки. Среднее давление в легочной артерии, по данным скрининговой Допплер-эхокардиографии, составляло  $40,6 \pm 4,9$  мм рт. ст. Показатели функции внешнего дыхания и газообмена больных ХОБЛ представлены в табл. 1.

Терапия ингаляционным NO приводила к значительному снижению показателей Ppa (максимальные изменения в среднем на 8 мм рт. ст. или 22 % от исходных значений) и PVR (максимальные изменения

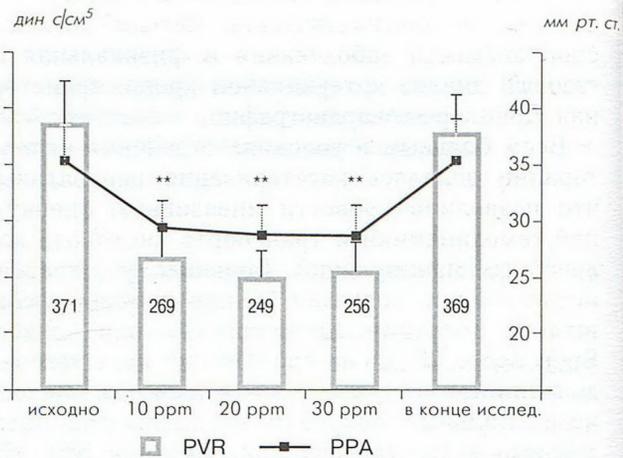


Рис. 1. Показатели легочной гемодинамики в зависимости от дозы ингаляционного NO

\*\* —  $p < 0,01$ .

в среднем на 122 дин с/см<sup>5</sup> или 32 % от исходного уровня). При анализе зависимости "доза-ответ" было отмечено, что улучшение показателей легочной гемодинамики достигается уже при использовании дозы NO 10 ppm, а дальнейшее повышение концентрации NO до 20 и 30 ppm практически не сопровождается дополнительным положительным эффектом (различия Ppa и PVR на фоне ингаляций 10, 20 и 30 ppm не достоверны) (рис. 1). Значения PAOP оставались неизменными на фоне терапии (исходно:  $8 \pm 3$  мм рт. ст., NO 10 ppm:  $9 \pm 3$  мм рт. ст., NO 20 ppm:  $8 \pm 3$  мм рт. ст., NO 30 ppm:  $8 \pm 4$  мм рт. ст., после сеансов NO:  $8 \pm 4$  мм рт. ст.,  $p > 0,05$ ). Сердечный выброс и сердечный индекс также оставались неизменными на фоне всех доз терапии NO (табл. 2).

Таблица 2

## Показатели гемодинамики и газообмена во время терапии NO

Параметр	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> ± NO <sub>10</sub>	O <sub>2</sub> ± NO <sub>20</sub>	O <sub>2</sub> ± NO <sub>30</sub>	O <sub>2</sub>
RAP	4 ± 2	ND	ND	ND	4 ± 1
CO, л/мин	5,9 ± 0,6	6,1 ± 0,5	6,1 ± 0,6	6,0 ± 0,6	5,9 ± 0,6
CI, л/мин/м <sup>2</sup>	3,3 ± 0,3	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,3 ± 0,3
MAP, мм рт. ст.	81 ± 8	82 ± 9	83 ± 7	82 ± 10	83 ± 9
SVR, дин с/см <sup>5</sup>	1 039 ± 335	1 022 ± 402	1 069 ± 369	1 060 ± 372	1 045 ± 387
HR, ударов/мин	88 ± 12	89 ± 11	89 ± 10	90 ± 13	89 ± 12
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	64 ± 6	68 ± 9**	67 ± 8*	65 ± 7	64 ± 7
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.*	46 ± 5	46 ± 6	45 ± 6	45 ± 6	45 ± 5
Qs/Qt, %	23 ± 5	20 ± 4*	21 ± 4	22 ± 5	24 ± 5

Примечание: RAP — давление в правом предсердии, ND — не определяли, CO — сердечный выброс, CI — сердечный индекс, MAP — среднее системное артериальное давление, SVR — системное сосудистое сопротивление, HR — частота сердечных сокращений, PaO<sub>2</sub> — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, PaCO<sub>2</sub> — парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови, Qs/Qt — венозное примешивание; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; ^ — на фоне O<sub>2</sub>-терапии.

Таблица 3

Степень гемодинамического ответа на NO у больных ХОБЛ

Показатель	< 20 %	20-40 %	> 40 %
$\Delta PVR$	3	7	5
$\Delta Ppa$	5	9	1

Показатели системной гемодинамики оставались стабильными на протяжении всего периода исследования, не было отмечено статистически значимых изменений со стороны показателей артериального давления, частоты сердечных изменений и системного сосудистого сопротивления ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

На фоне терапии NO в дозах 10 и 20 ppm наблюдалось небольшое, но статистически достоверное улучшение показателей системной оксигенации — повышение  $PaO_2$ , в среднем, на 4 и 3 мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ) (табл. 2). При всех использованных дозах NO не было отмечено каких-либо значимых изменений показателей напряжения  $CO_2$  артериальной крови ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Наиболее оптимальные показатели газообмена были отмечены при ингаляции NO в дозе 10 ppm; кроме того, только на фоне данной дозы наблюдалось достоверное уменьшение фракции венозного примешивания — индекса вентилиционно-перфузионного дисбаланса ( $p < 0,05$ ).

Ингаляции NO хорошо переносились больными, на протяжении всего периода исследования не наблюдалось ни одного серьезного побочного эффекта. Ни у одного больного во время всего периода исследования уровень  $NO_2$  не превысил 0,5 ppm.

В соответствии с критериями гемодинамического ответа на NO (снижение  $Ppa$  более 20 %), большинство больных ХОБЛ были оценены как "ответчики" на вазодилатирующую терапию: снижение  $PVR$  более чем на 20 % наблюдалось у 12 больных и снижение  $Ppa$  более чем на 20 % — у 10 больных, у некоторых больных изменения гемодинамических показателей превышали 40 % (табл. 3).

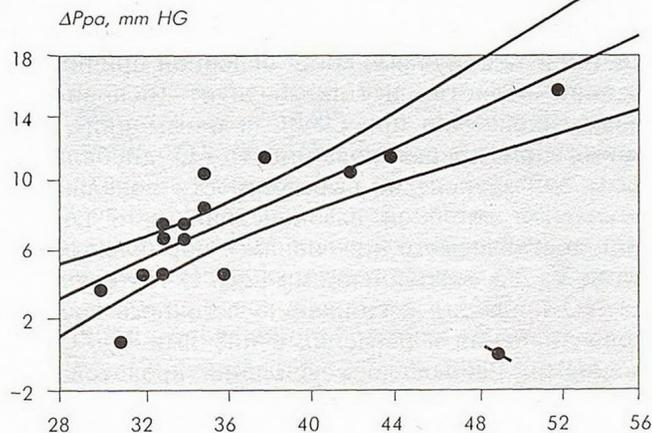
При анализе зависимости гемодинамического ответа больных ХОБЛ от исходных показателей гемодинамики, газообмена, ФВД, демографических параметров, уровня гемоглобина была выявлена значимая корреляция между степенью снижения  $Ppa$  и исходным уровнем  $Ppa$  ( $\Delta Ppa = -12,29 + 0,56 \times Ppa_{исх}$ ;  $r = 0,85$ ;  $p < 0,01$ ) и сильная корреляция между степенью снижения  $PVR$  и исходным уровнем  $PVR$  ( $\Delta PVR = -73,09 + 0,54 \times PVR_{исх}$ ;  $r = 0,79$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 2). Кроме того, ответ на терапию NO также зависел от исходного уровня pH артериальной крови:  $\Delta Ppa = 548,84 - 73,68 \times pH$ ;  $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$  и  $\Delta PVR = 7571,7 - 1014,0 \times pH$ ;  $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$  (рис. 3).

### Обсуждение

Ингаляционный NO впервые был использован для терапии ЛГ в 1991 г. J. Pepke-Zaba et al. [16]. В настоящее время NO как селективный вазодилататор широко используется при таких состояниях, как острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), ЛГ новорожденных, ЛГ после операций на сердце, эмболия легочной артерии, первичная ЛГ [5]. 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 гуанозин-монофосфата, что приводит к за-

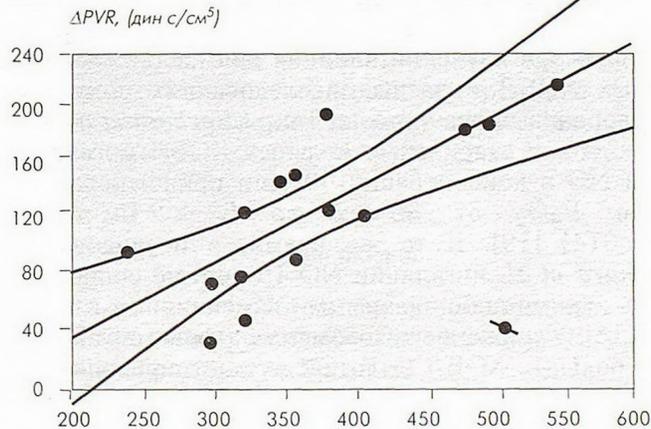
$$\Delta Ppa = -12,29 + 0,56333 \times Ppa$$

$$\text{Correlation: } r = 0,84825$$



$$\Delta PVR = -73,09 + 0,53513 \times PVR$$

$$\text{Correlation: } r = 0,78921$$

Рис. 2. Зависимость гемодинамического ответа на NO от исходных значений  $Ppa$  и  $PVR$ По оси абсцисс: на левом рисунке —  $Ppa$  (мм Hg), на правом —  $PVR$  (дин  $с/см^5$ )

$$\Delta P_{pa} = 548,84 - 73,68 \times pH$$

$$\text{Correlation: } r = -0,6522$$

$$\Delta PVR = 7571,7 - 1014 \times PVR$$

$$\text{Correlation: } r = -0,6024$$

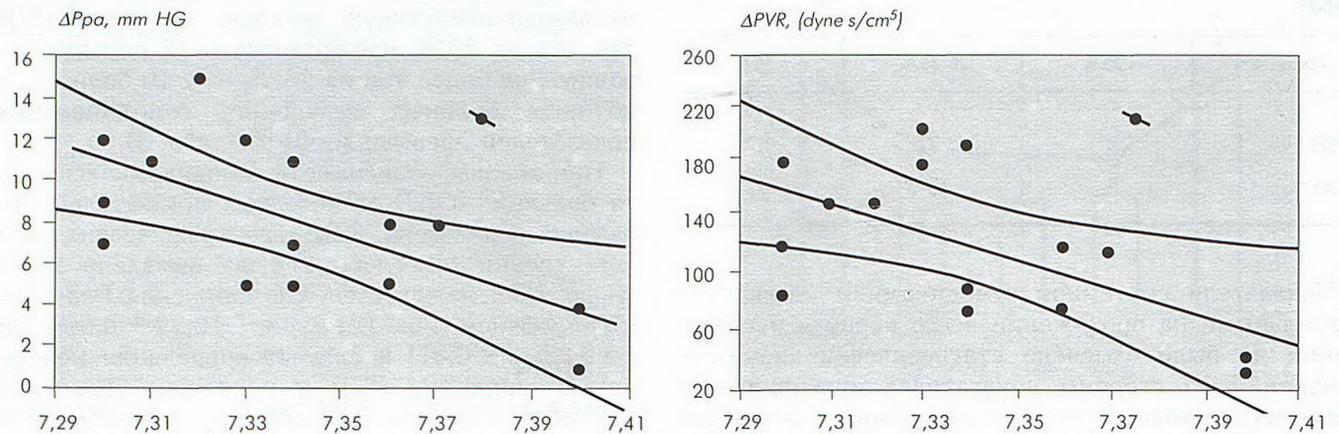


Рис. 3. Зависимость гемодинамического ответа на NO от pH артериальной крови  
По оси абсцисс: pH.

пуску цепи реакций, результатом которых является снижение тонуса гладких мышц сосуда [17]. Затем NO поступает в системный кровоток, где и происходит его инактивация вследствие связывания с оксигемоглобином и образования конечных продуктов — метгемоглобина и нитратов. Внутриклеточная концентрация NO, достаточная для релаксации гладкой мускулатуры сосудов, составляет  $10^{-10}$  М [5].

Наше исследование показало, что, в отличие от системных вазодилататоров, ингаляционный NO у больных с обострением ХОБЛ не только обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, но также обладает и селективным действием на сосуды малого круга, т. е. не действуют на системное кровообращение и улучшает газообмен. Благоприятный гемодинамический эффект ингаляционного NO при ХОБЛ был уже продемонстрирован в ряде проведенных ранее исследований. Так, в исследовании *P.Germann et al.* достигнуто снижение  $P_{pa}$  на 17 % и PVR на 26 % [6], в исследовании *J.Moinard et al.* — на 19 % и 2 % [18], что согласуется с нашими данными: снижение  $P_{pa}$  и PVR на 22 % и 32 %.

Однако при изучении влияния NO на газообмен у больных ХОБЛ в разных исследованиях получены противоречивые результаты. Так, *J.Barbera et al.* показали, что у стабильных больных ХОБЛ ингаляционный NO в концентрации 40 ppm приводил к снижению  $PaO_2$  от  $56 \pm 2$  до  $53 \pm 2$  мм рт. ст. ( $p = 0,014$ ) [19]. В то же время, в исследовании *J.Moinard et al.* ингаляции NO 15 ppm не сопровождались какими-либо значимыми изменениями газообмена [18]. Улучшение газообмена на фоне ингаляции NO у больных ХОБЛ было продемонстрировано, как минимум, в двух исследованиях. *M.Yoshida et al.* при назначении ингаляционного NO в дозе 2 ppm в сочетании с  $O_2$  больным ХОБЛ наблюдали значительный прирост  $PaO_2$ : от  $91,4 \pm 6,6$  до  $111,5 \pm 7,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) [20]. В исследовании

*P.Germann et al.* улучшение показателей оксигенации артериальной крови ( $PaO_2$ ) (на 26 %) отмечено у 18 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ при ингаляции комбинации кислорода и NO 5 ppm, а фракция венозного примешивания ( $Q_s/Q_t$ ) снизилась на 17 % ( $p < 0,05$ ) [6]. Наши данные — повышение  $PaO_2$  в среднем на 8 % и снижение  $Q_s/Q_t$  также в среднем на 8 % — созвучны результатам двух последних работ. Как же можно объяснить такие неоднозначные данные о влиянии NO на газообмен у больных ХОБЛ?

Во-первых, вариативность газометрического ответа на NO зависит от исходных механизмов нарушения газообмена. У больных ХОБЛ основным механизмом гипоксемии является нарушение вентиляционно-перфузионного ( $V_A/Q$ ) дисбаланса, а величина истинного шунта не превышает 4–10 %, что указывает на отсутствие полностью окклюзированных дыхательных путей и эффективную коллатеральную вентиляцию [21].

*S.Hopkins et al.* на животных моделях показали, что улучшение газообмена при ингаляции NO отмечается в тех случаях, когда основной причиной гипоксемии является истинный шунт (основной механизм гипоксемии при ОРДС и пневмонии), в то же время при превалировании  $V_A/Q$  дисбаланса эффект NO зависит от выраженности локальной гипоксической легочной вазоконстрикции и количества NO, доставляемого к регионам с нормальными и низкими  $V_A/Q$  соотношениями [22]. В тех случаях, когда NO приводил к снижению легочного сосудистого сопротивления в регионах с низкими  $V_A/Q$  соотношениями, наблюдалось усиление кровотока в этих регионах, что вызывало еще больший  $V_A/Q$  дисбаланс и усугубление гипоксемии. В то же время, если легочное сосудистое сопротивление уменьшалось только в регионах с нормальными или высокими  $V_A/Q$  соотношениями, кровоток в регионах с низки-

ми  $V_A/Q$  соотношениями снижался в результате перераспределения в нормальные регионы легких, что в итоге приводило к улучшению газообмена.

Во-вторых, благоприятный эффект NO на газообмен у больных ХОБЛ показан в исследованиях, где данный агент использовался в сочетании с кислородом (т. е. NO + O<sub>2</sub> больше увеличивает PaO<sub>2</sub>, по сравнению с O<sub>2</sub>) [6, 20]. В нашем исследовании также использовался NO только в сочетании с кислородом, так как исходно у всех больных наблюдалась умеренная гипоксемия. Большая эффективность такой сочетанной терапии может быть объяснена следующим образом: при одновременном назначении NO и O<sub>2</sub> происходит более значимое повышение напряжения O<sub>2</sub> в альвеолярном газе, что, в свою очередь, приводит к увеличению оксигенации смешанной венозной крови. Кроме того, усиление кровотока вследствие NO-индуцированной вазодилатации может приводить к уменьшению  $V_A/Q$  дисбаланса [20].

В-третьих, большое значение имеет доза ингаляционного NO. Рекомендаций, касающихся дозирования NO при ХОБЛ, пока не существует. При других состояниях, например, при ОРДС, дозы NO, достаточные для достижения желательного газометрического и гемодинамического эффекта, значительно варьируются — от 1 до 100 ppm [23, 24]. В то же время, при анализе результатов исследований, посвященных использованию NO у больных ХОБЛ, можно заметить, что улучшение оксигенации было отмечено при ингаляции низких доз NO — 2 ppm [20], 5 ppm [6], тогда как ухудшение газообмена наблюдалось при применении более высоких концентраций NO — 40 ppm [19]. В нашем исследовании оптимальной концентрацией NO явилась доза 10 ppm, что ближе к результатам работ *M. Yoshida et al.* и *P. German et al.* Из-за того, что вазодилатирующий эффект NO является дозозависимым, вероятнее всего, высокие концентрации NO (более 20 ppm) способны вызвать чрезмерную вазодилатацию легочных сосудов и привести к ухудшению  $V_A/Q$  баланса и гипоксемии.

Гемодинамический ответ на NO у больных ХОБЛ был тем выше, чем выше были исходные уровни Ppa и PVR. Такая закономерность была уже показана в работе *J. Moinard et al.* ( $\Delta Ppa = 0,205 \times Ppa_{исх} + 0,121$ ;  $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ) [18]. Кроме того, мы показали, что ответ на терапию NO также зависел от исходного уровня рН артериальной крови. Обсуждая данный феномен, следует подчеркнуть, что наше исследование является пока единственным, в котором терапия NO проводилась у больных с ОДН на фоне ХОБЛ во время спонтанного дыхания. В исследование *F. Baigorri u соавт.* также были включены больные с обострением ХОБЛ, но ингаляции NO проводились во время респираторной поддержки после стабилизации газового состава артериальной крови [8]. При сравнении функциональных показателей наших больных и больных группы *F. Baigorri et al.* об-

ращают внимание на различия в исходном уровне Ppa ( $36 \pm 6$  мм рт. ст. и  $26 \pm 6$  мм рт. ст. соответственно) и рН артериальной крови ( $7,33 \pm 0,02$  и  $7,43 \pm 0,08$  соответственно), т. е. у наших больных наблюдались более высокий уровень легочной гипертензии и респираторный ацидоз. В тех ситуациях, когда гипоксемия уже скорректирована при помощи O<sub>2</sub>-терапии (что находит отражение в различии между данными неинвазивного и инвазивного Ppa у наших больных:  $4 \pm 5$  мм рт. ст. и  $36 \pm 6$  мм рт. ст.), NO приносит дополнительный положительный эффект, что подтверждает положение о том, что гипоксемия не является единственной причиной ЛГ у больных ХОБЛ [1]. Респираторный ацидоз вносит дополнительный вклад в повышение легочного сосудистого сопротивления, что может быть с успехом устранено ингаляцией NO.

Еще одним объяснением вазодилатирующего действия NO на фоне коррекции гипоксемии у больных ХОБЛ может быть восполнение дефицита эндогенного NO вследствие дисфункции эндотелия [25]. Продукция NO значительно снижена в условиях хронической гипоксемии [26], недавно *E. Clini et al.* продемонстрировали у больных ХОБЛ обратную зависимость между уровнем легочной гипертензии и продукцией легкими эндогенного NO [27]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов у больных ХОБЛ может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением. *R. Zieche et al.* показали, что хроническое воспаление приводит к значительному снижению экспрессии NO-синтазы III и, следовательно, продукции NO [28]. Таким образом, курение, рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей могут вносить определенный вклад в развитие легочной гипертензии при ХОБЛ.

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 [29]. Кроме этого, NO также регулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, рекрутирование и активацию лейкоцитов и цитокин-индуцированную активацию эндотелиальных клеток [29].

## Выводы

1. Ингаляционный NO является эффективным селективным вазодилататором для терапии ЛГ у больных с обострением ХОБЛ.
2. Оптимальной дозой NO при ЛГ у больных с обострением ХОБЛ является концентрация NO 10 ppm.
3. Гемодинамический ответ на терапию NO у больных ХОБЛ более выражен при исходно высокой ЛГ и наличии респираторного ацидоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease (Parts 1). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 833–852.
2. Weitzenblum E., Hirth C., Roeslin N. et al. Les modification hemodynamiques pulmonaire au cours de l'insuffisance respiratoire aigue des bronchopneumopathies chroniques. *Respiration* 1971; 28: 539–554.
3. Cremona G., Higenbottam T. Is there a place for vasodilators in stable COPD? In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker. Inc., 2002. 359–382.
4. Peinado V., Santos S., Ramirez J. et al. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 332–338.
5. Hart C.M. Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999; 115: 1407–1417.
6. Germann P., Ziesche R., Leitner C. et al. Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. *Chest* 1998; 114: 29–35.
7. Roger N., Barbera J.A., Roca J. et al. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 800–806.
8. Baigorri F., Joseph D., Artigas A., Blanch L. Inhaled nitric oxide does not improve cardiac or pulmonary function in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 2153–2158.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. NHLBI/WHO workshop report. Publication N 2701, April 2001. 1–100.
10. Jardin F., Dubourg O., Bourdorjas J.P. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209–217.
11. Sitbon O., Humbert M., Jagot J.L. 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.
12. Chemla D., Castelain V., Herve P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1314–1331.
13. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В. и др. Ингаляционный оксид азота при первичной легочной гипертензии: влияние на легочную гемодинамику, газообмен и транспорт кислорода. *Пульмонология* 2001; 4: 34–39.
14. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302–309.
15. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
16. Pepke-Zaba J., Higenbottam T.W., Dinh-Xuan A.T. et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173–1174.
17. 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.
18. Moinard J., Manier G., Pillet O. et al. Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics and V/Q inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1482–1487.
19. Barbera J.A., Roger N., Roca J. et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436–440.
20. Yoshida M., Taguchi O., Gabazza E.C. et al. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 526–529.
21. Wagner P.D., Dantzker D.R., Dueck R. et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 1977; 59: 203–216.
22. 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.
23. Gerlach H., Rossaint R., Pappert D., Falke K. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23: 499–502.
24. Puybasset L., Stewart T., Rouby J.-J. et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994; 80: 1254–1267.
25. Le Cras T.D., McMurtry I.F. Nitric oxide production in the hypoxic lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280: L575–L582.
26. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lung of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 214–221.
27. Clini E., Cremona G., Campana M. et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Correlates with Echo-Doppler assessment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 446–450.
28. Zieche R., Petkov V., Williams J. et al. Lipopolysaccharide and interleukin 1 augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 12478–12483.
29. 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 09.02.04