

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ФОРМЫ ИЛОПРОСТА НА ГЕМОДИНАМИКУ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*А.С. Яковлев, А.Е. Баутин, С.В. Даценко, Д.М. Таиханов, П.А. Федотов,
Г.В. Николаев, И.Э. Титова, О.М. Моисеева, М.Ю. Ситникова*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Яковлев Андрей Сергеевич — заведующий отделением анестезиологии и реанимации Лечебно-реабилитационного комплекса № 1 ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); *Баутин Андрей Евгеньевич* — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реанимации ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Даценко Сергей Владимирович* — врач анестезиолог-реаниматолог, ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Таиханов Дмитрий Маратович* — врач анестезиолог-реаниматолог, ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Федотов Петр Алексеевич* — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Николаев Герман Викторович* — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ торакальной хирургии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Титова Инга Эдуардовна* — заведующая кардиологическим отделением № 3 Лечебно-реабилитационного комплекса № 1 ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Моисеева Ольга Михайловна* — доктор медицинских наук, заместитель директора Института сердца и сосудов, руководитель НИО некоронарогенных заболеваний миокарда ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Ситникова Мария Юрьевна* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО сердечной недостаточности.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: yakovlev_as@almazovcentre.ru (Яковлев Андрей Сергеевич).

Резюме

Целью исследования была оценка влияния ингаляционной формы илопроста на внутрилегочную и системную гемодинамику пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с систолической дисфункцией левого желудочка. 29 тестов на обратимость легочной гипертензии (ЛГ) с применением ингаляции 20 мкг илопроста (Вентавис, Байер) были выполнены у пациентов со сниженной сократительной функцией левого желудочка — кандидатов на трансплантацию сердца (ТС). У всех пациентов отмечалась сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA и ЛГ с легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) более 2,5 ед. Вуда. Показатели гемодинамики оценивались исходно и через 15 мин после окончания ингаляции илопроста. Исследование имело проспективный последовательный характер.

Илопрост вызывал достоверное снижение ДЛАСр с $34,6 \pm 9,1$ мм рт. ст. до $29,2 \pm 9,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), при этом снижение ДЛАСр более чем на 20 % было достигнуто в 16 случаях (55,2 %). Наблюдалось достоверное снижение ЛСС: с $4,5 \pm 1,6$ ед. Вуда до $2,9 \pm 1$ ед. Вуда ($p < 0,0001$). Падение ЛСС более чем на 20 % было отмечено в 24 случаях (82,8 %). Ингаляция илопроста увеличивала индекс ударного объема (ИУО) с $24,9 \pm 7,9$ мл/м² до $30,1 \pm 10,2$ мл/м² ($p = 0,0003$). Вероятной причиной повышения производительности левого желудочка (ЛЖ) было снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) с 1905 ± 477 дин·сек·см⁻⁵ до 1505 ± 460 дин·сек·см⁻⁵ ($p = 0,0001$).

Наше исследование выявило, что ингаляционная форма илопроста не только эффективно снижает ДЛАСр и ЛСС у пациентов со сниженной сократительной способностью ЛЖ и легочной гипертензией, но и, снижая постнагрузку, создает благоприятные условия для функционирования пораженного ЛЖ.

Ключевые слова: трансплантация сердца, легочная гипертензия, илопрост.

EFFECT OF INHALED ILOPROST ON PULMONARY AND SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION

*A.S. Yakovlev, A.E. Bautin, S.V. Datsenko, D.M. Tashkhanov, P.A. Fedotov,
G.V. Nikolaev, I.E. Titova, O.M. Moiseeva, M.Yu. Sitnikova*

Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: yakovlev_as@almazovcentre.ru (Andrey S. Yakovlev — Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation).

Abstract

Our purpose was to determine the effect of inhaled iloprost on pulmonary and systemic hemodynamics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction. 29 vasoreactivity tests (VRT) with 20 micrograms inhaled iloprost (Ventavis, Bayer) were performed in candidates on heart transplantation. All patients had heart failure of I/II/III NYHA class and PH with pulmonary vascular resistance (PVR) more than 2.5 Wood units. Hemodynamic parameters were evaluated at baseline and 15 minutes after inhalation of iloprost. A prospective study was consistent.

Iloprost significantly decreased PAPmean × from 34.6 ± 9.1 mm Hg. to 29.2 ± 9.1 mm. Hg ($p < 0,0001$), while reducing PAPmean more than 20 % was achieved in 16 cases (55.2 %). There was a significant decrease in PVR from 4.5 ± 1.6 Wood units to 2.9 ± 1 Wood units ($p < 0,0001$). PVR dropped more than 20 % in 24 cases (82.8 %). Iloprost inhalation increased stroke volume index (SVI) from 24.9 ± 7.9 ml/m² to 30.1 ± 10.2 ml/m² ($p = 0,0003$). Reduction of systemic vascular resistance (SVR) was the main cause of LV output augmentation. SVR decreased from 1905 ± 477 dynes·sec·cm⁻⁵ to 1505 ± 460 dynes·sec·cm⁻⁵ ($p = 0,0001$). **Conclusions.** In patients with LV systolic dysfunction inhaled iloprost caused reduction of PAPmean and PVR. Moreover, inhaled iloprost improve LV output due to afterload decline.

Keywords: heart transplantation, pulmonary hypertension, iloprost.

Статья поступила в редакцию 09.03.14 и принята к печати 20.03.14.

Введение

В соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов [1], повышение давления в малом круге кровообращения, характерное для хронической сердечной недостаточности (ХСН), относится ко 2-му типу легочной гипертензии (легочная гипертензия (ЛГ), ассоциированная с патологией левых отделов сердца). Увеличение конечно-диастолического давления, свойственное для систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), закономерно сопровождается левопредсердной и легочной венозной гипертензией. Изначально возникшая как пассивная и посткапиллярная, эта ЛГ индуцирует дисфункцию эндотелия артериального русла малого круга, что постепенно приводит к появлению активного вазоспастического прекапиллярного компонента. До определенного времени артериальный вазоспазм остается обратимым и разрешается при коррекции левожелудочковой недостаточности. Однако постепенно развивающиеся пролиферация интимы и гипертрофия меди транс-

формируют функциональный характер прекапиллярной гипертензии в морфологический, делая ее необратимой [2].

Повышение давления в малом круге значительно утяжеляет течение ХСН и является независимым фактором риска экстренных госпитализаций и летальности [2]. Необходимо отметить, что, несмотря на выраженное влияние ЛГ на клиническое течение ХСН, методы коррекции повышенного давления в малом круге при систолической дисфункции левого желудочка достаточно ограничены. Так, в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ [1] для этой цели должен использоваться комплекс медикаментозной терапии ХСН (класс рекомендаций IC), а назначение вазодилататоров малого круга не показано (класс рекомендаций IIIc). Подобное ограничение связано с отрицательными результатами многоцентровых рандомизированных исследований эффективности простаноидов [3], антагонистов эндотелиновых рецепторов [4] и ингибиторов фосфодиэстеразы V типа [5] при лечении

ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца. Вероятно, более эффективного применения вазодилататоров малого круга можно добиться на основе детального изучения влияния конкретных препаратов на гемодинамику пациентов, имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ. Возможным вариантом проведения подобных исследований являются тесты на обратимость ЛГ, выполняемые у кандидатов на трансплантацию сердца (ТС).

В Руководстве международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) по критериям отбора кандидатов на ТС (2006) катетеризация правых камер сердца рекомендуется всем потенциальным реципиентам (класс рекомендаций IC) [6]. Целью исследования является обнаружение ЛГ и повышенного легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). В случае выявления признаков активной прекапиллярной ЛГ для определения ее фиксированного характера рекомендуется проведение теста на обратимость ЛГ. Согласно указанному Руководству, тест на обратимость ЛГ должен выполняться, если систолическое давление в легочной артерии (ДЛАСис) ≥ 50 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда или транспульмональный градиент (ТПГ) ≥ 15 мм рт. ст. (класс рекомендаций IC). На территории Российской Федерации среди вазодилататоров малого круга, разрешенных к применению при ЛГ, для выполнения теста могут использоваться оксид азота и ингаляционная форма илопроста (Вентавис).

Целью настоящего исследования стало изучение влияния ингаляционной формы илопроста на системную и внутрилегочную гемодинамику при систолической дисфункции левого желудочка у кандидатов на ТС.

Материалы и методы

Мы проанализировали результаты 29 последовательно выполненных тестов на обратимость ЛГ у 25 кандидатов на ТС. У всех пациентов отмечалась сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, связанная с ишемической (11) или дилатационной (14) кардиомиопатией. Средний возраст реципиентов составил $46,6 \pm 8,9$ лет, в исследование вошли 7 женщин и 18 мужчин. Фракция выброса ЛЖ в

среднем составляла $23,6 \pm 8,5$ %, а пиковое потребление кислорода — $11,8 \pm 2,5$ мл/мин/кг. Во всех случаях отмечалась ЛГ (ДЛАСр ≥ 25 мм рт. ст.) с ЛСС более 2,5 ед. Вуда, что являлось показанием для выполнения теста на обратимость ЛГ в соответствии с внутренним протоколом, принятым в ФМИЦ им В.А. Алмазова. Катетеризация правых отделов сердца выполнялась в условиях ОАРИТ; в одном наблюдении вследствие технических затруднений в достижении катетером положения заклинивания процедура была перенесена в рентгенэндоваскулярную операционную. Исследования выполнялись в условиях сохраненного сознания при спонтанном дыхании атмосферным воздухом, седативные препараты и анальгетики не применялись. Последовательно выполнялись катетеризация правой лучевой артерии для инвазивного мониторинга АД и забора проб крови и правой внутренней яремной вены для установки катетера Swan-Ganz. Мониторное наблюдение, манометрия и расчет показателей центральной гемодинамики осуществляли с помощью системы Datex Ohmeda S/5 (GE Healthcare, США). Для измерения сердечного выброса использовался метод репульмональной термодилуции; при наличии у пациентов недостаточности трикуспидального клапана более II ст. применяли метод Фика.

С целью проведения теста на обратимость легочной гипертензии применяли ингаляцию 20 мкг илопроста (Вентавис, Bayer) и использовали ультразвуковой ингалятор Omron NE-U22-E (Япония). Показатели гемодинамики оценивались через 15 мин после окончания ингаляции илопроста.

Исследование имело проспективный последовательный характер. Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., USA). Для оценки результатов назначения вазодилататора использовали t-тест для связанных выборок. Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm \delta$.

Результаты

Илопрост вызывал достоверное снижение ДЛАСр, транспульмонального градиента (ТПГ)

Таблица 1

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТЕСТОВ НА ОБРАТИМОСТЬ ЛГ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ФОРМЫ ИЛОПРОСТА (n=29) ($M \pm \delta$)

Показатель	До теста	После теста	t-тест для связанных выборок
ДЛАСр, мм рт. ст.	$34,6 \pm 9,1$	$29,2 \pm 9,1$	$P < 0,0001$
ДЗЛК, мм рт. ст.	$20,3 \pm 5$	$18 \pm 6,1$	$p = 0,003$
ТПГ, мм рт. ст.	$14,7 \pm 5,6$	$11,1 \pm 4,1$	$p < 0,0001$
ЛСС, ед. Вуда	$4,5 \pm 1,6$	$2,9 \pm 1$	$p < 0,0001$

Таблица 2

**ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТЕСТОВ
НА ОБРАТИМОСТЬ ЛГ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ФОРМЫ ИЛОПРОСТА (n=29) (M ± δ)**

Показатель	До теста	После теста	t-тест для связанных выборок
ОПСС, дин·сек·см ⁻⁵	1905 ± 477	1505 ± 460	P=0,0001
АДср, мм рт. ст.	81,4 ± 14,5	76,3 ± 15,8	P=0,0004
ИУО, мл/м ²	24,9 ± 7,9	30,1 ± 10,2	P=0,0003

и ЛСС (табл. 1). Падение ДЛАср более чем на 20 % от исходного уровня наблюдалось в 16 случаях (55,2 %), а снижение ЛСС более чем на 20 % — во время 24 тестов (82,8 %).

При анализе воздействия ингаляционной формы илопроста на системную гемодинамику отмечалось достоверное снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Результатом системной вазоплегии было достоверное снижение среднего артериального давления и увеличение индекса ударного объема (ИУО) левого желудочка (Табл. 2).

Достаточно неожиданным для нас оказались изменения оксигенации при выполнении тестов на обратимость ЛГ у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Как видно из диаграммы, представленной на Рис. 1, ингаляция илопроста приводила к достоверному падению насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SatO₂) с $96,3 \pm 2,3$ % до $92,4 \pm 4$ % ($p < 0,0001$).

При выполнении тестов на обратимость ЛГ с применением ингаляционной формы илопроста не было случаев прекращения исследований из-за развития неблагоприятных реакций. Обращали на себя внимание 4 случая артериальной гипотонии с кратковременным снижением систолического артериального давления (АДсис) менее 90 мм рт. ст., не требовавшие применения вазопрессоров или инотропных препаратов. В трех наблюдениях на фоне ингаляции илопроста происходило кратковременное снижение SatO₂ менее 90 %, что требовало назначения ингаляции кислорода. В целом после выполнения рассмотренных тестов на обратимость ЛГ пациенты находились в ОАРИТ не более 40 минут, на профильных отделениях не было необходимости в ингаляциях кислорода или иных лечебных мероприятиях, связанных с проведенными диагностическими процедурами.

Обсуждение

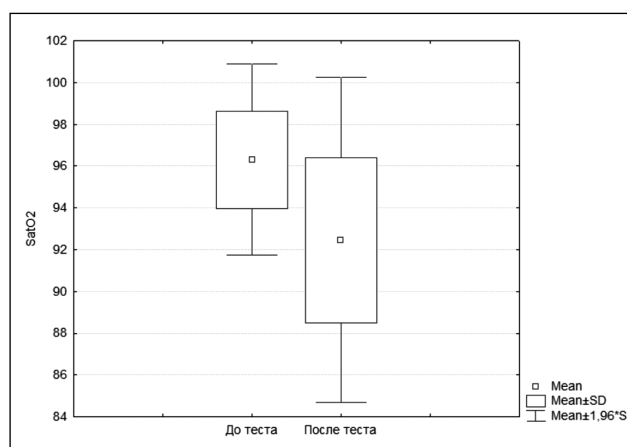
В нашем исследовании обнаружено не только хорошо известное влияние илопроста на гемодинамику малого круга кровообращения (табл. 1), но и достоверное снижение сопротивления большого круга в ответ на ингаляцию этого препарата

(Табл. 2). Поскольку для протаноидов не описаны инотропные эффекты, именно с системной вазоплегией и снижением постнагрузки мы связываем найденное увеличение производительности левого желудочка (Табл. 2).

В исследовании было обнаружено, что ингаляционная форма илопроста снижала ДЗЛК в среднем на $2,2 \pm 3,6$ мм рт. ст. Значимый рост ДЗЛК (более 20 % от исходного) был отмечен лишь в одном наблюдении (3,4 %). Мы считаем, что ингаляция илопроста, снижая выраженность вазоконстрикции малого круга, вызывала увеличение преднагрузки ЛЖ, но одновременно происходящее снижение ОПСС благоприятно влияло на его функцию, позволяя воспринять преднагрузку и увеличить ударный объем без нарастания уровня ДЗЛК.

Обнаруженные нами системные проявления илопроста (снижение ОПСС, опосредованное этим увеличение ИУО) считаются малохарактерными для ингаляционного пути введения протаноидов [7, 8]. Мы полагаем, что в нашем исследовании, несмотря на ингаляционный путь введения, значительная часть препарата попадала в системный кровоток. Это, в частности, подтверждается и обнаруженным влиянием илопроста на оксигенацию (Рис. 1). Воздействуя как типичный артериальный вазодилататор, препарат ухудшал вентиляционно-перфузионные отношения в легких (нивелируя

Рисунок 1. Изменение оксигенации при выполнении тестов на обратимость ЛГ с применением ингаляционной формы илопроста



гипоксическую вазоконстрикцию), что приводило к развитию кратковременной гипоксемии.

Возможно, найденные нами признаки высокого содержания илопроста в системном кровотоке при ингаляционном пути введения, связаны с особенностью исследуемой группы пациентов, в частности, с низким минутным объемом кровообращения. В доступных литературных источниках мы не обнаружили подтверждений этого предположения. Вероятно, требуются дополнительные исследования по сравнению гемодинамических эффектов ингаляционной формы илопроста у пациентов с различной производительностью ЛЖ.

Выводы

1. Применение ингаляционной формы илопроста у пациентов с легочной гипертензией и систолической дисфункцией ЛЖ достоверно снижает ДЛАСр и ЛСС.

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

3. Влияние ингаляционной формы илопроста на легочный и системный кровоток создает благоприятные условия для функционирования пораженного ЛЖ (снижение ОПСС сопровождается ростом ударного объема);

4. Использование ингаляционной формы илопроста у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка может приводить к нарушениям вентиляционно-перфузионных соотношений и сопровождаться кратковременной гипоксемией.

5. Ввиду возможных побочных эффектов нецелесообразно использовать ингаляционную форму илопроста для выполнения теста на обратимость ЛГ у пациентов с исходным АДсис менее 100 мм рт. ст. или SatO₂ менее 95 %.

Литература

1. Galie N., Hoeper M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *European Heart Journal*. — 2009. — Vol. 30. — P. 2493–2537.

2. Guazzi M., Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease // *Eur. Respir. Rev.* — 2012. — Vol. 21. — P. 338–346.

3. Califf R., Adams K., McKenna W., Gheorghiade M. et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST) // *Am. Heart J.* — 1997. — Vol. 134. — P. 44–54.

4. Packer M., McMurray J., Massie B. et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan

in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study // *J. Card. Fail.* — 2005. — Vol. 11. — P. 12–20.

5. Andersen M., Gustafsson F., Hassager C. et al. Sildenafil and diastolic dysfunction after acute myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction: the Sildenafil and Diastolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction (SIDAMI) trial // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127. — P. 1200N1208.

6. Mehra M., Kobashigawa J., Starling R. et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates — 2006 // *J. Heart Lung Transplant*. — 2006. — Vol. 25. — P. 1024–42.

7. Gombert-Maitland M., Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension // *European Respiratory Journal*. — 2008. — Vol. 31. — P. 881–901.

8. Winterhalter M., Antoniou T., Loukanov T. Management of adult patients with perioperative pulmonary hypertension: technical aspects and therapeutic options // *Cardiology*. — 2010. — Vol. 116. — P. 3–9.