УДК 616.126.56

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-32-38

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

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

127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 e-mail: abautin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.01.18; принята к печати 14.01.18

#### Резюме

*Цель* — определить специфичность воздействия на различные сосудистые регионы изосорбида динитрата (ИД), оксида азота (NO) и илопроста (ИИ).

*Материал и методы.* Исследованы результаты 190 тестов на обратимость легочной гипертензии (использовали катетер Сван–Ганца) с применением ИД, NO и ИИ у 124 кандидатов на трансплантацию сердца.

Pезультаты. ДЛАср снизилось в группе ИД на  $22,8\pm14,7\%$ , NO – на  $5,9\pm17,4\%$ , ИИ – на  $14,6\pm15\%$ . ДЗЛА при ИД снижалось на  $29\pm17\%$ , ИИ – на  $3,9\pm27,2\%$ , а при NO повышалось на  $11\pm33,7\%$ . При использовании NO ИУО уменьшился с  $23,8\pm7,9$  до  $22,4\pm6,7$  мл/м². При ИД индекс ударного объема вырос на  $29,2\pm27,7\%$ , при ИИ – на  $20,6\pm24,5\%$ .

Заключение. Селективная вазодилатация малого круга вызывает перегрузку левого желудочка объемом и снижение его производительности.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая система, вазореактивность, регионарное кровообращение

Для цитирования: Баутин А.Е., Яковлев А. С., Рязанцева Д.А., Клыпа Н.Д., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Заяшников С.В., Арам-Балык Н.В., Федотов П.А., Борцова М. А., Карпова Л. И., Этин В. Л., Кучеренко В. С. Влияние снижения тонуса сосудов различных регионов на показатели центральной гемодинамики пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(1):32–38. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-32-38

UDC 616.126.56

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-32-38

BAUTIN A. E. <sup>1</sup>, YAKOVLEV A. S. <sup>1</sup>, RYAZANTSEVA D. A. <sup>1</sup>, KLYPA N. D. <sup>2</sup>, MARICHEV A. O. <sup>1</sup>, TASHKHANOV D. M. <sup>1</sup>, ZAYASHNIKOV S. V. <sup>1</sup>, ARAM-BALYK N. V. <sup>1</sup>, FEDOTOV P. A. <sup>1</sup>, BORTSOVA M. A. <sup>1</sup>, KARPOVA L. I. <sup>1</sup>, ETIN V. L. <sup>1</sup>, KUCHERENKO V. S. <sup>1</sup>

Hemodynamic effects of the vasodilation in different vascular regions on patients with severe left ventricle systolic dysfunction

32 A. Е. БАУТИН и др.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>197341,</sup> Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

197341, Russia, Saint Petersburg, Akkuratova street, 2

<sup>2</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

127473, Russia, Moscow, Delegatskata street, 20, 1

e-mail: abautin@mail.ru

Received 09.01.18; accepted 14.01.18

# **Summary**

Objective. To determine the specificity of the vasodilation of isosorbide dinitrate (ID), nitric oxide (NO), inhaled iloprost (iIlo). *Materials and methods*. Study included 190 vasoreactivity tests (ID, NO or iIlo, Swan-Ganz catheter) performed in 124 candidates for heart transplantation.

Results. In the ID group mean PAP decreased by  $22.8\pm14.7$  %, in the NO – by  $5.9\pm17.4$  %, in the iIIo – by  $14.6\pm15$  %, PAWP in the ID group decreased by  $29\pm17$  %, in the iIIo – by  $3.9\pm27.2$  %, but in NO PAWP increased by  $11\pm33.7$  %. When using NO, SVI decreased from  $23.8\pm7.9$  to  $22.4\pm6.7$  ml/m<sup>2</sup>. When using D, SVI increased by  $29.2\pm27.7$  %, as well as in the iIIo by  $20.6\pm24.5$  %.

Conclusion. Selective vasodilation of pulmonary vessels by NO caused LV overload and a decrease in LV output. **Key words:** pulmonary hypertension, heart failure, cardiovascular system, vasoreactivity, regional circulation

For citation: Bautin A. E., Yakovlev A. S., Ryazantseva D. A., Klypa N. D., Marichev A. O., Tashkhanov D. M., Zayashnikov S. V., Aram-Balyk N. V., Fedotov P. A., Bortsova M. A., Karpova L. I., Etin V. L., Kucherenko V. S. Hemodynamic effects of the vasodilation in different vascular regions on patients with severe left ventricle systolic dysfunction. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(1):32–38. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-32-38

#### Введение

Вазодилататоры являются неотъемлемыми компонентами современной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Снижая сопротивление артериального русла большого круга, эти препараты уменьшают постнагрузку поврежденного левого желудочка (ЛЖ), улучшают его функциональное состояние и замедляют ремоделирование миокарда [2, 4, 10].

Вторая точка приложения вазодилататоров при терапии ХСН – коррекция легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с дисфункцией левого желудочка и относящейся, в соответствии с современной классификацией, ко второму типу [5]. Основной причиной ЛГ в этих ситуациях является увеличение конечно-диастолического давления левого желудочка (КДДЛЖ) с развитием левопредсердной и легочной венозной гипертензии. По мере прогрессирования ХСН, дополнительно к описанному пассивному компоненту, развивается активный прекапиллярный компонент, связанный с эндотелиальной дисфункцией, которая проявляется снижением продукции оксида азота (NO) и ростом активности эндотелина-1 [5, 7]. При ЛГ второго типа вазодилататоры могут способствовать снижению давления в малом круге как за счет венодилатации, ведущей к снижению преднагрузки, уменьшению КДДЛЖ и коррекции левопредсердной гипертензии, так и путем непосредственного влияния на артериальное и капиллярное русло малого круга [2, 5, 7, 14, 15].

Учитывая то, что вазодилататоры различаются по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, а гемодинамический профиль пациентов с ХСН может иметь существенные индивидуальные особенности, проблема рационального применения препаратов этой группы у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка остается актуальной.

В частности, известно, что вазодилататоры обладают определенной специфичностью по отношению к различным регионам — венозному или артериальному руслу большого круга, сосудам малого круга. Эффективность вазодилататоров при систолической дисфункции левого желудочка во многом определя-

ется спектром их воздействия на указанные регионы. В то время как воздействие на венозное и артериальное русло большого круга улучшает функциональное состояние ЛЖ и снижает давление в легочной артерии (ДЛА), вазодилатация малого круга может привести к перегрузке ЛЖ и декомпенсации сердечной недостаточности [3, 8]. Ввиду последнего обстоятельства, не рекомендуется использовать вазодилататоры малого круга для снижения ДЛА у пациентов с ХСН [4]. Таким образом, вопросы определения специфичности того или иного вазодилататора по отношению к различным регионам сосудистого русла имеют крайне важное значение для повышения эффективности базовой и неотложной терапии ХСН. Для решения этих вопросов особую ценность имеют исследования, выполненные на основе катетеризации малого круга и прямого изменения ДЛА и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), отражающего давление в левом предсердии.

**Цель** – определить специфичность воздействия на различные сосудистые регионы изосорбида динитрата, оксида азота и ингаляционной формы илопроста, а также оценить влияние указанных вазодилататоров на функциональное состояние левого желудочка при его выраженной систолической недостаточности.

# Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование результатов 190 последовательно выполненных тестов на обратимость ЛГ с применением изосорбида динитрата, NO или ингаляционной формы илопроста у 124 кандидатов на трансплантацию сердца (ТС). В соответствии с современными международными рекомендациями [9], всем кандидатам на ТС перед включением в лист ожидания должна быть выполнена катетеризация легочной артерии. В случае наличия высокого легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) необходимо провести тест на обратимость ЛГ с использованием вазодилататора малого круга. У всех пациентов имелась ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которая соответствовала III–IV ФК по NYHA. Средний показатель  $\Phi B \ ЛЖ$  составлял 22,5 $\pm$ 5,2 % (от 11 до 33 %). XCH имела ишемическую (n = 59) или

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ (клинические исследования) / ORIGINAL ARTICLES (clinical investigations)

некоронарогенную (n = 65) природу. Средний возраст реципиентов составил 48,9±11,2 года. В исследование включены 32 женщины и 92 мужчины. Во всех случаях имелась ЛГ с ЛСС более 2,5 ед. Вуда, что считалось показанием для выполнения теста на обратимость ЛГ в соответствии с внутренним протоколом НМИЦ им. В. А. Алмазова по подготовке реципиента к ТС. Кроме того, этот протокол предполагал повторное выполнение катетеризации малого круга и теста на обратимость ЛГ с интервалом в 3 месяца в период после включения в лист ожидания и до момента выполнения ТС. Вследствие этого обстоятельства, число выполненных тестов превосходит число включенных в исследование пациентов.

Катетеризацию легочной артерии проводили по стандартной методике с использованием катетера Сван–Ганца. Мониторное наблюдение, манометрию и расчет показателей центральной гемодинамики осуществляли с помощью системы Datex Ohmeda S/5 (*GE Healthcare*, США). Сердечный выброс измеряли методом препульмональной термодилюции или с применением метода Фика.

В 47 тестах на обратимость ЛГ, выполненных у 39 пациентов, использовали NO (группа NO). На протяжении 20 мин через герметичную лицевую маску проводилась ингаляция дыхательной смеси с кон-

центрацией NO 80 ppm. Газ подавали в дыхательный контур аппарата Dräger Savina (*Dräger*, Германия) с помощью установки NOxBOX (*Bedfont*, Великобритания). Во время ингаляции сохранялось спонтанное дыхание с FiO<sub>2</sub> 0,21, положительное давление в контуре не использовали. Повторное измерение показателей гемодинамики выполняли через 20 мин после начала ингаляции.

В 111 наблюдениях, у 93 пациентов, использовали ингаляционную форму илопроста (Вентавис, *Bayer*). 20 мкг этого препарата вводили с помощью ультразвуковых ингаляторов Aerogen Solo (*Aerogen*, Ирландия) или Omron NE-U22-E (*Omron*, Япония). Показатели гемодинамики оценивали через 15 мин после окончания ингаляции илопроста. Указанные наблюдения были объединены в группу илопроста.

У 32 пациентов при 32 тестах на обратимость применяли изосорбида динитрат (группа ИзосорбДинитрат). Этот вазодилататор использовали в случаях, когда при исходной манометрии ДЗЛА превышало 25 мм рт. ст. Ингаляции NO или илопроста в этих случаях были опасны ввиду возможности дальнейшего роста давления в левом предсердии и угрозы развития кардиогенного отека легких [2, 4, 7]. Использовали внутривенное болюсное (по 250 мкг) введение изосорбида динитрата в общей дозе 4 мг, после чего выполняли повторное измерение показателей гемодинамики.

В дальнейшем, после коррекции высокого ДЗЛА, всем пациентам этой группы были выполнены тесты на обратимость с использованием ингаляции NO или илопроста.

Статистический анализ проведен с помощью пакета «Statistica 7.0» (Statsoft Inc., США). Нормальный характер распределения полученных данных проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для оценки результатов назначения вазодилататоров использовали t-тест для связанных выборок, а при ненормальном распределении - тест Вилкоксона для связанных выборок. При сравнении показателей двух групп применяли t-тест для независимых выборок. Сравнение качественных показателей проводили с помощью точного критерия Фишера. Критическим уровнем значимости считали р=0,05. При нормальном распределении данные представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение (М±σ), в диаграммах — как среднее  $\pm$  стандартная ошибка ( $M\pm m$ ). В случае ненормального распределения данные представлены как медиана (25-й; 75-й процентиль).

# Результаты исследования и их обсуждение

Влияние вазодилататоров на малый круг кровообращения. Как следует из данных табл. 1, изучаемые вазодилататоры значимо снижали сопротивле-

#### Таблица 1

Влияние вазодилататоров на гемодинамику малого круга кровообращения у пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (М ±σ – для групп с нормальным распределением; медиана (25-й; 75-й процентиль) – для групп с ненормальным распределением)

Table 1

The effect of vasodilators on pulmonary circulation in patients with severe left ventricular systolic dysfunction ( $M\pm\sigma$  – for groups with normal distribution, median ( $25^{th}$ ,  $75^{th}$  percentile) – for groups with an abnormal distribution)

Группа	Исходно	После вазодилататора	Изменение относительно исходного значения, %				
ДЛАср, мм рт. ст.							
ИзосорбДинитрат (n=32)	46,8±8,9	35,8±8,2***	-22,8±14,7###\$\$				
NO (n=47)	34,7±8,4	32,7±9,7*	-5,9±17,4 <sup>\$\$</sup>				
Илопрост (n=111)	36,7±10	31,1±9,2***	-14,6±15				
ЛСС, ед. Вуда							
ИзосорбДинитрат (n=32)	5,1(3,8;7)	3,2(2,7;4,9) ***	-26,3±26,6				
NO (n=47)	4,8±1,7	3,6±1,6***	-22,4±23,5 <sup>\$\$</sup>				
Илопрост (n=111)	4,9±2	3,1±1,4***	−30,6±41				
ЦВД, мм рт. ст.							
ИзосорбДинитрат (n=32)	9,3±5,3	6±4,5***	-39,2±47,6 <sup>##</sup>				
NO (n=47)	8,7±6,3	8±6,6	-3,1±49,3\$				
Илопрост, n=111	8,2±11,8	5,5±4,4**	-24,6±57,5				

П р и м е ч а н и е : \* — p<0,05 при сравнении с исходными значениями; \*\*\* — p<0,001 при сравнении с исходными значениями; \*# — p<0,01 при сравнении с группой оксида азота; \*##— p<0,001 при сравнении с группой оксида азота; \$- p<0,05 при сравнении с группой илопроста; \$\$- p<0,01 при сравнении с группой илопроста.

ние малого круга кровообращения. В наибольшей степени этот эффект был выражен у илопроста: ингаляция этого препарата снижала ЛСС на 30,6 %. Уменьшение ЛСС на 20 % и более было достигнуто при 78 % тестов с применением илопроста, 55,3 % тестов с NO и при 59,4 % случаях использования изосорбида динитрата, причем различие между группами илопроста и NO было статистически значимым

При использовании вазодилататоров обнаружено значимое снижение ДЛАср. На уровень давления в малом круге в наибольшей степени влиял изосорбида динитрат, различия с группами илопроста и NO были статистически значимы.

Как было отмечено выше, у всех включенных в исследование пациентов повышение давления в легочной артерии определялось характерной для ХСН венозной гипертензией (что проявлялось увеличенным ДЗЛА) и уже сформировавшимся прекапиллярным компонентом (повышенным ЛСС). В подобных условиях снижение ДЛА могло быть достигнуто как уменьшением давления в левом предсердии, так и влиянием на сопротивление русла малого круга. На рис. 1 приведены данные о реализации двух указанных компонентов при назначении вазодилататоров.

Наибольшее снижение ДЛА было продемонстрировано в группе изосорбида динитрата, поскольку этот препарат значительно уменьшал как ДЗЛА, так и тонус артериального русла легких. Напротив, наименьшим влиянием на ДЛА обладал NO, способный

снижать сопротивление малого круга, но не уменьшавший (а даже увеличивавший) давление в левом предсердии (что отражалось ростом ДЗЛА).

Влияние вазодилататоров на большой круг кровообращения. Не менее выраженными были различия между изучаемыми вазодилататорами в их влиянии на гемодинамику большого круга (табл. 2).

Так, если изосорбида динитрат и илопрост статистически значимо снижали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), ингаляция NO не сопровождалась артериальной вазоплегией. Последствием уменьшения сопротивления большого круга было статистически значимое снижение среднего АД при использовании изосорбида динитрата и илопроста, в то время как NO не влиял на этот показатель. При применении изосорбида динитрата артериальная гипотония была умеренно выраженной и не требовала медикаментозной коррекции. При назначении ингаляционного илопроста в 15 наблюдениях развились кратковременные эпизоды гипотонии со снижением систолического АД менее 90 мм рт. ст., дважды это потребовало болюсного назначения вазопрессора (Норэпинефрин,

5 мкг). Поскольку ОПСС является мерой постнагрузки для левого желудочка, мы рассматривали снижение системного сосудистого сопротивления как положительный фактор для пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ.

Изучаемые вазодилататоры оказывали различное влияние на преднагрузку ЛЖ. Изосорбида динитрат демонстрировал венодилатирующий эффект, подтвержденный статистически значимым выраженным снижением центрального венозного давления (ЦВД). Результатом депонирования крови в венозном русле большого круга было снижение ДЗЛА, более выраженное, чем при назначении других вазодилататоров. Подобное, но менее глубокое воздействие оказывал и илопрост. Ингаляция NO, напротив, вызывала значимое повышение ДЗЛА, что свидетельствовало о перегрузке поврежденного ЛЖ объемом.

Различия между вазодилататорами в воздействии на системную гемодинамику не ограничились разнонаправленными влияниями на пред- и постнагрузку ЛЖ. Мы обнаружили статистически значимое увеличение производительности ЛЖ при применении изосорбида динитрата и илопроста и снижение производительности при ингаляции NO, что отражено в динамике индекса ударного объема (ИУО).

В табл. З условно приведена обнаруженная в нашем исследовании эффективность воздействия трех изученных вазодилататоров на сосудистые регионы. При этом воздействие на венозное русло большого круга показано в соответствии с най-

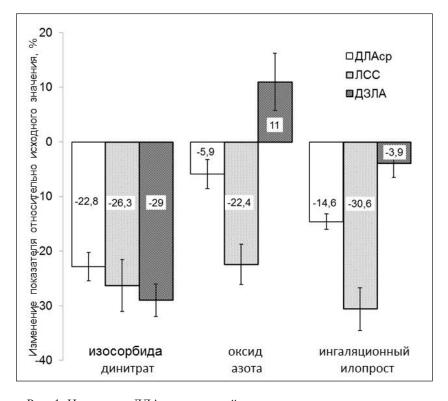


Рис. 1. Изменение ДЛАср под воздействием вазодилататоров определялось их влиянием на давление в левом предсердии (считали равным ДЗЛА) и тонус сосудов малого круга (ЛСС), данные представлены в виде М±т

Fig. 1. The change in PAP under the vasodilators was determined by their effect on the left atrium pressure (considered equal to PCWP) and the tone of the pulmonary vessels (PVR), the data are presented as M±m

Таблица 2

Влияние вазодилататоров на гемодинамику большого круга кровообращения у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (М±σ)

Table 2

The effect of vasodilators on systemic circulation in patients with severe left ventricular systolic dysfunction (M $\pm\sigma$ )

Группа	Исходно	После вазодилататора	Изменение относительно исходного значения, %				
	АДср, мм рт. ст.						
ИзосорбДинитрат (n=32)	84±15,9	76,5±12,5***	-8±10,8###				
NO (n=47)	77±9,4	78,7±9,9	2,5±9,2 <sup>\$\$\$</sup>				
Илопрост (n=111)	79,7±10,6	74,8±11,5***	-6,1±8,7				
ОПСС, дин·с·см-5							
ИзосорбДинитрат (n=32)	1941,3±859,7	1509,3±439,7***	-19,8±18,3###				
NO (n=47)	1815,1±518,4	1801,7±441,7	2,1±19,9\$\$\$				
Илопрост (n=111)	1746,2±490,6	1422,8±432,4***	-16,6±19				
ДЗЛА, мм рт. ст.							
ИзосорбДинитрат (n=32)	29,7±5,2	21±5,4***	-29±17###\$\$\$				
NO (n=47)	19,6±6,5	21,2±7,9*	11±33,7 <sup>\$\$\$</sup>				
Илопрост (n=111)	20,2±6,5	18,7±6,6***	-3,9±27,2				
ИУО, мл/м²							
ИзосорбДинитрат (n=32)	23,5±7,7	29,6±8,6***	29,2±27,7****				
NO (n=47)	23,8±7,9	22,4±6,7*	-3±16 <sup>\$\$\$</sup>				
Илопрост, n=111	26,2±7,5	30,7±9,1***	20,6±24,5				

П р и м е ч а н и е : \* - p<0,05 при сравнении с исходными значениями \*\*\* - p<0,001 при сравнении с исходными значениями; \*\*\* - p<0,001 при сравнении с группой оксида азота; \$\$\$\$ - p<0,001 при сравнении с группой илопроста.

денным снижением ЦВД, на артериальное русло малого и большого круга — по снижению ЛСС и ОПСС соответственно.

Таблица 3

Эффективность воздействия вазодилататоров на различные сосудистые регионы

Table 3

#### Vasodilator effect on various vascular regions

Вазодилататор	Венозное русло большого круга	Артериальное русло малого круга	Артериальное русло большого круга
Изосорбида динитрат	+++	++	+
NO	0	++	0
Ингаляционная форма илопроста	++	+++	+

 $\Pi$  р и м е ч а н и е : 0 — изменение показателя (ЦВД, ЛСС или ОПСС) менее, чем на 10 % от исходного значения; + — изменение показателя от 10 до 19.9 % от исходного значения; ++ — изменение показателя от 20 до 29.9 % от исходного значения; +++ — изменение показателя более чем на 30 % от исходного значения.

Обнаруженный профиль воздействия изосорбида динитрата на различные сосудистые регионы в целом соответствует данным литературы [2, 14, 15]. Обращало на себя внимание достаточно выраженное снижение сопротивления сосудов малого круга. Этот факт, однако, может быть объяснен не только непосредственным воздействием препарата на сосудистый тонус, но и увеличением минутного объема кровообращения. На фоне применения изосорбида динитрата отмечено увеличение ударного объема в среднем на 29 %, вместе с тем, известно, что увеличение минутного объема кровообращения сопровождается расширением эластичного сосудистого русла легких с закономерным снижением сопротивления [11].

Профиль воздействия NO на русло сосудов, обнаруженный в нашем исследовании, не отличается от такового, представленного в других источниках [3, 8, 12].

Достаточно необычным оказался спектр влияния на различные сосудистые регионы ингаляционной формы илопроста. Выявленное в нашей работе воздействие илопроста на артериальное русло большого круга нехарактерно для ингаляционного пути введения, предложенного для максимальной реализации вазодилатирующего эффекта илопроста именно в сосудах малого круга, и минимального проникновения в большой круг [6]. Мы связываем найденное воздействие на большой круг с особенностями фармакокинетики ингаляционного илопроста у пациентов

с низким сердечным выбросом — быстрым выравниванием альвеолярной и плазменной концентрации препарата с увеличением содержания илопроста в системном кровотоке [1].

Выполненные исследования продемонстрировали однонаправленные влияния трех изученных вазодилататоров на малый круг кровообращения, что соответствует современным представлениям [2, 12, 13]. В то же время мы обнаружили, что для пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка главным фактором снижения ДЛА является снижение давления в левом предсердии, но не уменьшение сопротивления русла малого круга (табл. 1; рис. 1).

Проведенное исследование показало значительные различия в воздействии изученных вазодилататоров на большой круг. Так, при ингаляции NO была подтверждена перегрузка предна-

грузкой, ухудшающая функциональное состояние ЛЖ и ведущая к снижению его производительности (рис. 2). Назначение изосорбида динитрата или илопроста, напротив, приводило к благоприятным изменениям - снижению пред- и постнагрузки, ведущему к увеличению ударного объема.

# Ограничения исследования

Найденные в исследовании закономерности обнаружены у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка, тяжелой левопредсердной гипертензией и уже сформировавшимся прекапиллярным компонентом легочной гипертензии. Эффективность и гемодинамические последствия воздействия изученных вазодилататоров на различные регионы сосудистого русла могут быть другими у пациентов с нормальной сократительной способностью левого желудочка.

### Выводы

- 1. Исследование подтвердило селективный характер воздействия оксида азота на артериальное русло малого круга кровообращения. Обнаружено влияние изосорбида динитрата на венозное и артериальное русло большого круга, а также на артериальное русло малого круга. Ингаляционная форма илопроста оказывала воздействие на артериаль-
- ное русло большого и малого кругов кровообращения, а также на венозное русло большого круга.
- 2. Для пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка определяющим фактором снижения ДЛА является снижение давления в левом предсердии, но не уменьшение сопротивления русла малого круга.
- 3. Селективное снижение тонуса артериального русла малого круга при ингаляции оксида азота способствует объемной перегрузке левого желудочка и снижению его производительности.
- 4. У пациентов с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка и сформировавшейся прекапиллярной реактивной гипертензией наибольшего снижения сопротивления малого круга можно достичь при ингаляции илопроста. В то же время для наибольшего снижения ДЛА у этих пациентов необходимо использовать изосорбида динитрат.

#### Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интере-COB. / The authors declare no conflict of interests.

# **Литература / References**

1. Баутин А. Е., Яковлев А. С., Ташханов Д. М. и др. Особенности фармакодинамики илопроста при

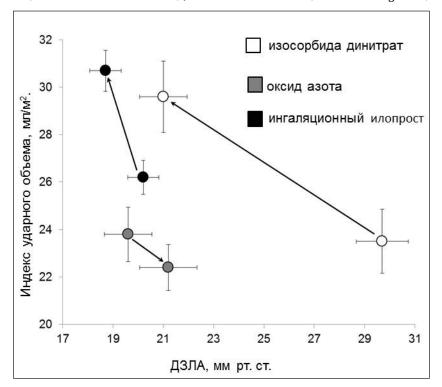


Рис. 2. Назначение изосорбида динитрата и илопроста улучшало функциональное состояние левого желудочка: снижалась объемная перегрузка (что отражалось уменьшением ДЗЛА) и повышалась производительность (отмечался рост ИУО). Ингаляция NO, напротив, способствовала объемной перегрузке и снижению производительности левого желудочка. Данные представлены в виде М±m

Fig. 2. Isosorbide dinitrate and iloprost improved the function of the left ventricle: the volume overload decreased (which was reflected by the decrease in PCWP) and the cardiac output increased (increase in SVI). On the contrast, inhalation of NO caused volumetric overload and decreased left ventricle output. The data are presented as M±m

ингаляционном введении пациентам с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка // Анестезиол. и реаниматол. – 2015. – Т. 60. – № 2. – С. 4–7 [Bautin A.E., Yakovlev A.S., Tashxanov D.M. et al. Specifics of inhaled iloprost pharmacodynamics in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. 2015;60(2): 4-7. (In Russ)].

- 2. Alzahri MS, Rohra A, Peacock WF et al. Nitrates as a Treatment of Acute Heart Failure. Cardiac Failure Review. Medical Media Communications, Ltd. T/A Radcliffe Cardiology; 2016:2(1):51. doi: 10.15420/cfr.2016:3:3.
- 3. Bocchi EA, Bacal F, Auler JC et al. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. The American Journal of Cardiology. 1994;74(1):70–72. doi: 10.1016/0002-9149(94)90496-0.
- 4. Elkayam U, Khan S, Mehboob A, Ahsan N. Impaired endothelium-mediated vasodilation in heart failure: Clinical evidence and the potential for therapy. Journal of Cardiac Failure. 2002:8(1):15-20. doi: 10.1054/jcaf.2002. 31910.
- 5. Galiu N, Humbert M, Vachiery J et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2015:37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- 6. Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2008:31(4):891–901. doi: 10.1183/09031936.00097107.

17(1) / 2018

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ (клинические исследования) / ORIGINAL ARTICLES (clinical investigations)

- 7. Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. European Respiratory Review. 2012:21(126):338–346. doi: 10.1183/09059180.00004612.
- 8. Loh E, Stamler JS, Hare JM et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. Circulation. 1994:90(6):2780–2785. doi: 10.1161/01.cir.90.6.2780.
- 9. 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. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2006:25(9):1024–1042. doi: 10.1016/j. healun.2006.06.008.
- 10. Ponikowski P, Voors AA., Anker SD. et al. the The Task Force for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC// Eur Heart J. 2016: 37(27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- 11. Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS Ann Intensive Care. 2014:4(1):1–11. doi: 10.1186/s13613-014-0028-6.
- 12. Sablotzki A, Hentschel T, Gruenig E. et al. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. Eur J Cardiothorac Surg. 2002: 22(5): 746–752. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00488-8.
- 13. Sablotzki A, Hentschel T, Hofmann S et al. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates-experiences with 45 cases. J Clin Anesth. 2006: 18(2):108-113. doi: 10.1016/j.jclinane.2005.08.018.
- 14. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E et al. High-dose iv isosorbidedinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. J Am Coll Cardiol. 2000: 36(3): 832–837. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00785-3.
- 15. Vizzardi E, Bonadei I, Rovetta R, D'Aloia A. When should we use nitrates in congestive heart failure? Cardiovasc Ther. 2013:31(1):27–31. doi: 10.1111/j.1755-5922.2012.00311.x.

## Информация об авторах

Баутин Андрей Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: abautin@mail.ru.

**Яковлев Анарей Сергеевич** — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 1 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: yak\_and-serg@mail.ru.

**Рязанцева Дарья Анареевна** – клинический ординатор кафедры анестезилогии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: kda\_19@mail.ru.

**Клыпа Наталья Дмитриевна** – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», e-mail: tvklypa@gmail.com.

**Маричев Александр Олегович** – заведующий отделением анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: marichevalexandr@gmail.com.

**Ташханов Дмитрий Маратович** — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с ПРИТ  $N^{\circ}$  2 ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail:tashkhandm@gmail.com.

Заяшников Станислав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ анестезиологии

и реаниматологии, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с ПРИТ  $N^{\circ}$  1 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: staszayashnikov@mail.ru.

Арам-Балык Никита Владимирович – врач ОАРИТ для взрослых пациентов Специализированного перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: arambalyk@mail.ru

**Федотов Петр Алексеевич** – кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: drheart@mail.ru.

**Борцова Мария Александровна** – заведующая кардиологическим отделением № 8 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: marja\_@mail.ru.

**Карпова Людмила Игоревна** — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: karpovali17@ gmail.com.

Этин Владимир Львович – старший научный сотрудник НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: e1972tin@mail.ru.

**Кучеренко Владимир Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: kuchvlad1976@ gmail.com.

#### **Author information**

**Bautin Andrey E.** – MD, PhD, Head of research division in anesthesiology and intensive care, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: abautin@mail.ru.

**lakovlev Andrey S.** – MD, Head of ICU № 1, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: yak\_and-serg@mail.ru.

**Ryazantseva Darya A.** – Resident of anesthesiology, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kda\_19@mail.ru.

**Klypa Natalya D.** – student of A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: tvklypa@gmail.com.

**Marichev Alexander O.** – MD, Head of ICU Nº 7, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: marichevalexandr@gmail.com.

**Tashkhanov Dmitryi M.** – MD, Physician of ICU Nº 2, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: tashkhandm@gmail.com.

**Zayashnikov Stanislav V.** – MD, PhD, Senior Researcher of research division in anesthesiology and intensive care, Physician of ICU N° 2, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: staszayashnikov@mail.ru.

**Aram-Balyk Nikita V.** – MD, Physician of ICU in Department of Obstetrics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: aram-balyk@mail.ru.

**Fedotov Petor A.** – MD, PhD, Head of research division of heart failure, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: drheart@mail.ru.

**Bortsova Mariya A.** – MD, Head of Department of Cardiology Nº 8, Almazov National Medical Research Centre, e-mail:

Karpova Ludmila I. – MD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: karpovali17@gmail. com.

**Etin Vladimir L.** – MD, Senior Researcher of research division in anesthesiology and intensive care, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: e1972tin@mail.ru.

**Kucherenko Vladimir S.** – MD, PhD, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kuchvlad1976@gmail.com.