

УДК 616.24-005.98

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В ПРАКТИКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

С.Н. ЕРАЛИНА, Е.Л. ИСМАИЛОВ, Т.А. ДЖУМАБЕКОВ, М.М. СИЕЗБАЕВ, А.М. КЕНЖЕБАЕВ, А.В. ЗАЦАРИННЫЙ, Б.Б. КАНАПИН

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан



Ералина С.Н.

Оксид азота действует как посредник в передаче клеточных сигналов внутри клетки и между клетками. Оксид азота, производимый клетками эндотелия сосудов, отвечает за расслабление гладких мышц сосудов и их расширение (вазодилатацию), предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию, участвует в различных процессах в нервной, репродуктивной и иммунной системах.

Ключевые слова: оксид азота, легочная гипертензия, синдром острого повреждения легких, селективные вазодилататоры.

Для цитирования: Ералина С.Н., Исмаилов Е.Л., Джумабеков Т.А., Сиезбаев М.М., Кенжебаев А.М., Зацаринный А.В., Канапин Б.Б. Проблемы и перспективы использования оксида азота в практике интенсивной терапии // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – С. 10-14

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ИНТЕНСИВТІ ТЕРАПИЯ ПРАКТИКАСЫНДА АЗОТ ТОТЫҒЫН ПАЙДАЛАНУ ПРОБЛЕМАЛАРЫ МЕН КЕЛЕШЕГІ

С.Н. ЕРАЛИНА, Е.Л. ИСМАИЛОВ, Т.А. ЖҰМАБЕКОВ, М.М. СИЕЗБАЕВ, А.М. КЕНЖЕБАЕВ, А.В. ЗАЦАРИННЫЙ, Б.Б. ҚАНАПИН

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Азот тотығы жасуша ішінде және жасушалар арасында жасушалық сигналдарды өткізуші делдал қызметін атқарады. Тамырлар эндотелиясының жасушалары өндіретін азот тотығы тамырлардың жұмыр бұлшықеттерінің босаңсуы және кеңеюі үшін (вазодилатация) жауапты, тромбоциттер агрегациясының және нейтрофилдердің эндотелия адгезиясының алдын-алады, түрлі нерв, репродуктивті және иммунды жүйелердің процестеріне қатысады.

Негізгі сөздер: азот тотығы, өкпелік гипертензия, өкпенің жіті зақымдануы синдромы, селективті вазодилататорлар.

S U M M A R Y

PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF THE NITROGEN OXIDE USE IN THE INTENSIVE CARE THERAPY

SN YERALINA, YeL ISMAILOV, TA JUMABEKOV, MM SIYEZBAYEV, AM KENZHEBAYEV, AV ZATSARINNYI, BB KANAPIN

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Nitrogen oxide acts like a mediator in transferring cell signals within a cell and between cells. Nitrogen oxide, produced by the cells of vascular endothelium, is responsible for relaxation of the vascular smooth muscles and their distention (vasodilatation), prevents from the thrombocyte aggregation and conglutination of neutrophils to endothelium, participates in various processes of nervous, reproductive and immune systems.

Keywords: nitrogen oxide, pulmonary hypertension, acute lung injury syndrome, selective vasodilator.

For reference: Yeralina SN, Ismailov YeL, Jumabekov TA, Siyezbayev MM, Kenzhebayev AM, Zatsarinnyi AV, Kanapin BB. Problems and perspectives of the nitrogen oxide use in the intensive care therapy. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):10-14 (In Russ.)

Контакты: Ералина Светлана Нукашевна, заведующая кафедрой «Анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии с курсом скорой неотложной медицинской помощи» Международного института последипломного образования, г. Алматы, ул. Джандосова, 21, кв. 50. E-mail: kuanysheva.shynar@list.ru

Contacts: Svetlana N. Yeralina, chairperson of "Anesthesia and Intensive Care Medicine, Transfusion Medicine with the Course of the Ambulance Service" Department of the International Institute of Postgraduate Education, Almaty city, Dzhandossov street, 21, apt.50. email: kuanysheva.shynar@list.ru

Поступила: 06.03.2018

Оксид азота – один из основных эндогенных медиаторов, участвующий во многих физиологических процессах организма. В 1992 г. журнал «Science» назвал NO «Молекулой года», а в 1998 году за открытие её роли, как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы, Роберт Ферчготт, Луис Игнаро и Ферид Мурад

получили Нобелевскую премию в области медицины и физиологии.

Первое описание газообразного оксида азота (NO), как вещества, применяемого для лечения дыхательной недостаточности, было опубликовано в 1988 году в тезисах исследовательской группы Higenbottam. После ингаляционного

применения NO у пациентов с тяжелой первичной легочной гипертензией было отмечено снижение давления в легочной артерии без изменения при этом показателей системной гемодинамики. Сохранение улучшенных показателей артериальной оксигенации при одновременном снижении давления в легочной артерии в ответ на ингаляцию NO у пациентов с РДСВ было описано группой Falke в 1993 году, а затем подтверждено и другими исследователями. Более того, было отмечено, что и вторичная легочная гипертензия после кардиологических операций или в результате хронических обструктивных заболеваний легких также поддается коррекции при ингаляции NO. В настоящее время в комплексном исследовании, в которое вовлечены многие госпитали, имеется значительное снижение показателей летальности при длительном использовании NO у пациентов с острой дыхательной недостаточностью. Несмотря на её простоту, молекула NO является важным биологическим регулятором и поэтому одним из основных компонентов в области неврологии, физиологии и иммунологии. За два последних десятилетия было установлено, что у человека NO является важной молекулой, обладающей широким спектром биологического действия, которое условно можно разделить на регуляторное, защитное и вредное.

NO действует как посредник в передаче клеточных сигналов внутри клетки и между клетками. Оксид азота, производимый клетками эндотелия сосудов, отвечает за расслабление гладких мышц сосудов и их расширение (вазодилатацию), предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию, участвует в различных процессах в нервной, репродуктивной и иммунной системах. NO также обладает цитотоксическими и цитостатическими свойствами. Клетки-киллеры иммунной системы используют оксид азота для уничтожения бактерий и клеток злокачественных опухолей. С нарушением биосинтеза и метаболизма NO связаны такие заболевания, как эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, первичная легочная гипертензия, бронхиальная астма, невротическая депрессия, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), сахарный диабет, импотенция и др.

Наряду с многообразными биохимическими эффектами NO является мощным вазодилататором, синтезируемым в эндотелии сосудов, регулирует просвет и уровень регионального кровотока.

Оксид азота активизирует клеточную гуанилциклазу гладкой мускулатуры сосудов, увеличивая внутриклеточный циклический гуанозин монофосфат, который снижает концентрацию ионов кальция, приводя к расслаблению миофибрилл.

При ингаляции оксид азота попадает в легочный кровоток через альвеолярно-капиллярную мембрану, если имеется легочная вазоконстрикция, оксид азота уменьшает легочно-сосудистое сопротивление, при этом уменьшается выработка простаглицлина, уменьшается артериальное давление в малом круге, а системное артериальное давление и сосудистое сопротивление практически не изменяются.

Оксид азота используется для улучшения дилатации легочных сосудов при дыхательной недостаточности даже у новорожденных (родившихся после 34 недель вынаши-

вания) с легочной артериальной гипертензией. Это часто последнее средство перед решением использовать экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО). NO терапия имеет потенциал, чтобы значительно улучшить качество жизни и, в некоторых случаях, спасти жизнь новорожденных с риском развития хронической дыхательной недостаточности.

При лечении взрослых и педиатрических пациентов оксид азота используется при остром повреждении легких, в случаях с легочной гипертензией или при риске кризиса легочной гипертензии, респираторного дистресс-синдрома, в случаях с легочной гипертензией, представляющей риск недостаточности правого желудочка сердца и в других подобных случаях. Легочный гипотензивный эффект, достигаемый с применением оксида азота, отличается изолированным влиянием и не сопровождается системной гипотензией. Простота подбора оптимальной дозы, отсутствие серьезных побочных эффектов и низкая стоимость – все эти факторы способствуют расширению применения NO в кардиохирургии. Ингаляции оксида азота эффективны также и при лечении критической дыхательной недостаточности. Применение оксида азота улучшает вентиляционно-перфузионное отношение в легких и позволяет оптимизировать искусственную вентиляцию, а также устранить артериальную гипоксемию.

Таким образом, в педиатрии и при лечении взрослых пациентов оксид азота находит клиническое применение в кардиологии, интенсивной терапии и хирургии.

Для терапии легочной гипертензии дозы NO обычно выше (10–40 ppm), чем для терапии гипоксемических состояний (2–20 ppm), однако в каждом случае подбор нужной дозы осуществляется эмпирически (например, титрация NO 20–10–2 ppm в течение 15–30 минут каждая доза), используется минимальная эффективная доза. Основным показателем при подборе дозировки чаще всего считается давление легочной артерии или легочно-сосудистое сопротивление. Длительность терапии определяется клинической ситуацией, временных ограничений не существует, вот почему использование ингаляции оксида азота может с успехом применяться в скорой неотложной помощи как в педиатрической практике, так и при хронической дыхательной недостаточности с обструкцией (необходимая методика с использованием на этапе скорой неотложной помощи, усовершенствованный редуктор позволяет точно дозировать препарат).

На госпитальном этапе основной целью интенсивной терапии у пациентов с РДСВ являлось улучшение оксигенации артериальной крови путем механической вентиляции легких с повышенным FiO_2 и РЕЕР.

В данной ситуации программой ИВЛ является уменьшение концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и снижение давления в дыхательных путях, что, соответственно, сократит вероятность повреждения легких, обусловленного механической вентиляцией. Предметом последних направлений лечебной тактики ИВЛ при РДСВ является перераспределение легочного кровотока преимущественно в сторону хорошо вентилируемых альвеол.

Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения (ВПС) – основная характерная черта РДСВ. В легких

зоны с нормальным ВПС граничат с отделами, в которых ВПС может быть повышено или понижено. Большая часть хорошо вентилируемой легочной ткани, в которой рентгенологически и при компьютерной томографии перфузия отсутствует полностью или частично, определяется альвеолярным мертвым пространством. В то же время немалая часть невентилируемых зон остается перфузируемой, так как нарушена легочная вазоконстрикция на гипоксию (ЛВГ), тот самый рефлекс, который в случае ухудшения альвеолярной вентиляции сокращает легочной кровоток. При наличии увеличенного альвеолярного мертвого пространства для сохранения нормального уровня $PaCO_2$ необходимы высокий дыхательный объем и повышенное давление в дыхательных путях.

Селективная констрикция легочных сосудов в невентилируемых зонах или селективная дилатация сосудов в вентилируемых зонах приведут к уменьшению сдвига ВПС.

Селективное назначение препаратов, сужающих или расширяющих сосуды, лежит в основе фармакотерапии гипоксемии при РДСВ. Такие сосудисто-активные лекарственные вещества должны оказывать доминирующее влияние на легочную сосудистую сеть и, в меньшей степени, на системную циркуляцию. Оксид азота (NO) и простаглицлин, назначаемые ингаляционно в небольших дозах, приводят к вазодилатации в вентилируемых зонах легочной ткани. Алмитрин и диклофенак (ингибитор цикло-оксигеназы) способны усилить рефлекс ЛВГ в невентилируемых зонах легких.

Следует отметить, что клиническое применение NO сопряжено со многими техническими сложностями, обусловленными низкими действующими концентрациями этого газа, необходимостью высокоточной дозировки и непрерывного мониторинга. Идеальная система подачи NO должна отвечать следующим требованиям:

- NO следует подавать в дыхательный контур после вентилятора;
- NO должен поступать только в фазу вдоха;
- устройство подачи NO должно быть синхронизировано с потоком вентилятора;
- для поддержания стабильной концентрации необходима регуляция потока NO при смешивании газа с дыхательной смесью;
- такая система может гарантированно обеспечивать стабильную концентрацию NO во вдыхаемой смеси, несмотря на изменения параметров вентиляции, таких как минутный объем, скорость потока и соотношение вдох/выдох и спонтанной дыхательной активности больного.

В условиях клиники на госпитальном этапе следует пользоваться схемой подключения показанной, на рисунке 1.

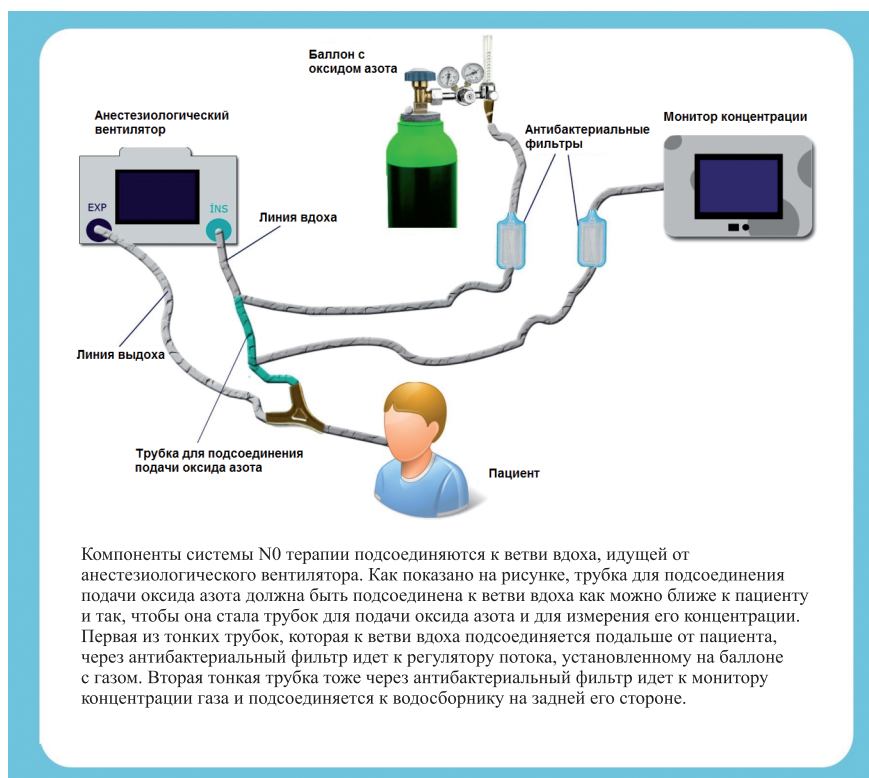


Рисунок 1 - Схема подключения компонентов системы при NO терапии

Проходя через альвеолярно-капиллярную мембрану, NO может взаимодействовать с кислородом, образуя нитраты, или вступать в связь с гемоглобином. При взаимодействии NO с оксигемоглобином образуются не только нитраты, но и метгемоглобин, который, взаимодействуя с восстановленным гемоглобином, образует нитросилгемоглобин. Метгемоглобин медленно переходит в гемоглобин путем эндогенной детоксикации, для этого требуется несколько часов.

Токсичностью обладают как сам NO, так и его окислительные дериваты NOx, помимо того, что образуется еще и метгемоглобин. При наличии высокой концентрации кислорода в первую очередь образуется NO_2 . При наличии в контуре водяного испарителя NO и NO_2 могут образовывать азотистую и азотную кислоту, о токсичности которых хорошо известно, поэтому необходимо в контур ИВЛ вводить адсорбер с натронной известью.

Отмечено, что ингаляция аэрозоля простаглицлина в дозировке до 2 нг/кг/мин приводит к селективной легочной вазодилатации у новорожденных и взрослых с РДСВ, а также у младенцев во время кардиоопераций по поводу врожденных пороков. Простаглицлин - мощный вазодилатор, выбрасываемый в основном клетками эндотелия. Ему отводится значительная роль в сохранении низкого сосудистого сопротивления в легких. Он имеет короткий период полураспада около 23 минут, при спонтанном гидролизе на фоне нормального pH крови образуется его неактивный метаболит 6 кетопростаглицлин F1a. Поступая в организм ингаляционным путем, простаглицлин связывается с рецепторами гладкомышечных волокон сосудов и повышает внутриклеточную концентрацию циклического аденозин-

монофосфата (цАМФ) путем активации аденилатциклазы (АЦ). Циклический АМФ активирует протеинкиназу А и уменьшает количество свободного кальция в клетке, что, в свою очередь, приводит в релаксации гладких мышц сосудистой стенки. PGI₂, вводимый внутривенно, снижает как системное, так и легочное сосудистое сопротивление и увеличивает шунтирование в легких посредством неспецифической вазодилатации. Напротив, если использовать его ингаляционно, то улучшается сброс крови справа налево, но только в вентилируемых участках. Точной дозы простациклина, при которой он проникает в легочной кровотоке, повышает шунтирование и снижает давление в легочной артерии, пока не установлено. В дозе до 10 нг/кг/мин простациклин проявляет свойства селективного легочного вазодилатора. У некоторых пациентов назначение высоких концентраций выше 51 нг/кг/мин не приводит к артериальной легочной гипотензии и ухудшению газообмена. Так как только малая часть ингалируемого аэрозоля достигает альвеолярного пространства, то эффективная концентрация препарата (в альвеолах) может быть совершенно отлична от назначаемой. Для пациентов с легочной гипертензией на фоне контактиозной пневмонии и фиброза легочной ткани с целью снизить давление в легочной артерии требуется назначение простациклина в концентрации от 60 до 80 нг/кг/мин. Эта дозировка препарата, однако, оказывает влияние на показатели системной гемодинамики и ухудшает артериальную оксигенацию, что указывает на недостаточную селективность этой дозировки в отношении легких. Итак, основной проблемой при назначении аэрозоля простациклина является определение конкретному пациенту точной концентрации, при которой наблюдается наиболее селективная легочная вазодилатация. Аэрозольный простациклин может также значительно подавлять агрегационную способность тромбоцитов и вызывать бронхоконстрикцию. Последний из названных эффектов может оказаться вредным для пациентов с РДСВ. Простациклин в противоположность ингаляционному NO не имеет токсических метаболитов и сам по себе не оказывает токсического влияния. В будущих исследованиях необходимо оценить, насколько ингаляционный простациклин (или другие простагландины) может быть альтернативным по сравнению с ингаляционным NO в отношении селективно оказываемого эффекта легочной вазодилатации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Higenbottam T., PepkeZaba J., Scott J. et al. Inhaled «endothelial derivedrelaxing factor» (EDRF) in primary hypertension (PPH) // *Am Rev Resp Dis.* – 1988. – Suppl. 137. – P. 107
- 2 Rossaint R., Falke K.J., Lopez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress synarome // *Engl J Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 399-405
- 3 Bigatello L.M., Hurford W.E., Kacmarek R.M. et al. Prolonged inhalation of iow concentrations ofoxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome // *Anesthesiology.* – 1994. – Vol. 80. – P. 761-770
- 4 Puybasset L., Stewart T.E., Rouby J.J., et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonaryvascular resistance induced

ВЫВОДЫ

Рефрактерная гипоксемия, характеризующая РДСВ, имеет сложную патофизиологию. Будучи далеко не инертным анатомическим барьером, легочный сосудистый эндотелий является активным источником сосудистоактивных субстанций, которые выбрасываются в кровотоке. Эти местно образующиеся медиаторы моделируют сосудистый тонус и перераспределение кровотока между вентилируемыми и невентилируемыми альвеолами. Когда легочная вазоконстрикция подавляется выбрасываемыми эндотелием вазодилаторами, гипоксия усиливается как следствие расширения легочного шунта. Ингаляционный NO селективный легочной вазодилатор, который расслабляет сокращенные сосуды вентилируемых зон легких. Как следствие, снижается давление в легочной артерии и улучшается артериальная оксигенация. Другие вещества, такие как простациклин, назначаемые ингаляционно, также могут селективно улучшить легочную вазодилатацию и показатели PaO₂.

Алмитрин и ингибиторы ЦОГ также улучшают артериальную оксигенацию посредством усиления рефлекторной ЛВГ, но при этом они увеличивают давление в легочной артерии. При одновременном использовании алмитрина и ингаляционного NO артериальная оксигенация улучшается, а побочное неблагоприятное влияние на легочной кровотоке нивелируется.

В настоящее время коррекция гипоксемии не может быть основана лишь на повышении внутригрудного давления и FiO₂. Селективные легочные вазодилаторы, в комбинации с ингаляционным оксидом азота, могут улучшить вентиляционно-перфузионные соотношения и газообмен у пациентов с острой и хронической дыхательной недостаточностью.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- 1 Higenbottam T, PepkeZaba J, Scott J, et al. Inhaled «endothelial derivedrelaxing factor» (EDRF) in primary hypertension (PPH). *Am Rev Resp Dis.* 1988;137:107
- 2 Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress synarome. *Engl J Med.* 1993;328:399-405
- 3 Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, et al. Prolonged inhalation of iow concentrations ofoxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1994;80:761-70
- 4 Puybasset L, Stewart TE, Rouby JJ, et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonaryvascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with ARDS. *Anesthesiology.* 1994;80:1254-67

by permissive hypercapnia in patients with ARDS // *Anesthesiology*. – 1994. – Vol. 80. – P. 1254-1267

5 Rich F.R., Murphy G.D., Roos C.M. et al. Inhaled nitric oxide: Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients // *Anesthesiology*. – 1993. – Vol. 78. – P. 1028-1035

6 Girard C., Lehot J., Pannetier J. et al. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary hypertension // *Anesthesiology*. – 1992. – Vol. 77. – P. 880-883

7 Adnot S., Kouyoumdjian C., Defouilly C. et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and hypertension // *Am Rev Resp Dis*. – 1993. – Vol. 148. – P. 310-316

8 Mercer R., Costa D., Crapo J. Effects of prolonged exposure to low doses of nitric oxide or nitrogendioxide on the alveolar septa of the adult rat // *Laboratory Investigation*. – 1995. – Vol. 73. – P. 20-28

9 Puybasset L., Rouby J.J., Mourgéon E. et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure // *Am J Resp Crit Care Med*. – 1995. – Vol. 152. – P. 318-328

10 Loh E., Stamler J.S., Hare J.M. et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with leftventricular dysfunction // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 2780-2785

11 Rossetti M., Guenard H., Gabinski C. Effects of nitric oxide inhalation on pulmonary serial vascular resistance in ARDS // *Am J Resp Crit Care Med*. – 1996. – Vol. 54. – P. 1375-1381

12 Dupuy P.M., Shore S.A., Drazen J.M. et al. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs // *J Clin Invest*. – 1992. – Vol. 90. – P. 421-428

5 Rich FR, Murphy GD, Roos CM, et al. Inhaled nitric oxide: Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 1993;78:1028-35

6 Girard C, Lehot J, Pannetier J, et al. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 1992;77:880-3

7 Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilly C, et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and hypertension. *Am Rev Resp Dis*. 1993;148:310-6

8 Mercer R, Costa D, Crapo J. Effects of prolonged exposure to low doses of nitric oxide or nitrogendioxide on the alveolar septa of the adult rat. *Laboratory Investigation*. 1995;73:20-8

9 Puybasset L, Rouby JJ, Mourgéon E, et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;152:318-28

10 Loh E, Stamler JS, Hare JM, et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with leftventricular dysfunction. *Circulation*. 1994;90:2780-85

11 Rossetti M, Guenard H, Gabinski C. Effects of nitric oxide inhalation on pulmonary serial vascular resistance in ARDS. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996;54:1375-81

12 Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, et al. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest*. 1992;90:421-8