

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» сентября 2015 года
Протокол № 10

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ОПЕРАТИВНОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИМЕНЕНИЕ МОНООКСИДА АЗОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Применение монооксида азота для лечения легочной гипертензии.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10

I27.0 – Первичная легочная гипертензия

J80 – Респираторный дистресс синдром

Врожденные пороки сердца с легочной гипертензией

Q21.0 – Дефект межжелудочковой перегородки

Q21.1 – Дефект межпредсердной перегородки

Q25.0 – Открытый артериальный проток

Q26.2 – Тотальный аномальный дренаж легочных вен

Q24.2 – Трехпредсердное сердце

Q20.1 – Двойное отхождения сосудов от правого желудочка

Q25.1 – Коарктация аорты

Приобретенные пороки сердца с легочной гипертензией

I05.1 – Митральная недостаточность

I05.0 – Митральный стеноз

I06.0 – Аортальный стеноз

I06.1 – Аортальная недостаточность

Z94.1 – Трансплантация сердца

Z99.9 – Имплантация вспомогательных устройств кровообращения

J18.0 – Пневмония тяжелой степени

4. Сокращения, используемые в протоколе:

А-а градиент O_2 – альвеолярно-артериальный градиент по O_2

АД ср. – среднее артериальное давление

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПС	– врожденный порок сердца
ДЛА _{сред}	– среднее давление в легочных артериях
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки
ДО	– дыхательный объем
ДопплерЭхоКГ	– доплер эхокардиография
ДОС от ПЖ	– двойное отхождение сосудов от правого желудочка
ДПП	– давление правого предсердия
ЗДЛА	– заклинивающее давление легочной артерии
ИВГО	– индексированный внутригрудной объем
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИВСВЛ	– индексированный внесосудистая вода лёгких
ИКДОПЖ	– индексированный конечно-диастолический объем правого желудочка
ИКСОПЖ	– индексированный конечно-систолический объем правого желудочка
ИОЛСС	– индексированное общее лёгочное сосудистое сопротивление
ИОПСС	– индексированное общее периферическое сосудистое сопротивление
ИПЛС	– индекс проницаемости лёгочных сосудов
ИПО ₂	– индексированное потребление O ₂
ИТО ₂	– индексированный транспорт O ₂
ИУО	– индексированный ударный объем
ИУРЛЖ	– индекс ударной работы левого желудочка
ИУРПЖ	– индекс ударной работы правого желудочка
КДО ЛЖ	– конечно-диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	– конечно-диастолический размер левого желудочка
КСО ЛЖ	– конечно-систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ	– конечно-систолический размер левого желудочка
КТ	– компьютерная томография
КЩС	– крови кислотно–щелочное состояние крови
ЛАГ	– легочная артериальная гипертензия
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛП	– левое предсердие
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление
МОД	– минутный объем дыхания
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОАП	– открытый аортальный проток
ПДКВ	– положительное давление в конце выдоха парциальное
Р макс	– максимальное давление в дыхательных путях
Р пауза	– давление инспираторной паузы
Р ср	– среднее давление в дыхательных путях

PaO ₂	– парциальное давление кислорода в артериальной крови
Ppm	– parts per million (миллионная часть)
CaO ₂	– содержание O ₂ в артериальной крови
Ca-vO ₂	– артерио-венозную разницу по содержанию O ₂
CvO ₂	– содержание O ₂ в смешанной венозной крови
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
ССЗТ	– системные заболевания соединительной ткани
ТАДЛВ	– тотальный аномальный дренаж легочных вен
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УО	– ударный объём
ФИ ЛЖ	– фракцию изгнания левого желудочка
ФИПЖ	– фракцию изгнания правого желудочка
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХОБЛ	– хронический обструктивный бронхит легких
ЧД	– частоту дыханий
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
FiO ₂	– содержание кислорода во вдыхаемой смеси
NO ₂	– двуокись азота
PaCO ₂	– парциальное напряжение CO ₂ в артериальной крови
PvO	– напряжение O ₂ в смешанной венозной крови
Q _s /Q _t	– внутрилёгочный шунт
SaO ₂	– насыщение O ₂ артериальной крови
SvO ₂	– насыщение O ₂ смешанной венозной крови
Va/Q	– соотношение вентиляции и перфузии
Compldyn	– динамический торакопультмональный комплайнс

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые, дети.

7. Пользователи протокола: неонатологи, реаниматологи-анестезиологи, пульмонологи, кардиологи, кардиохирурги.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

Классы рекомендаций:

Класс I – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и/или общепризнаны

Класс II – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс IIa – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс IIb – польза/эффективность менее убедительны

Класс III – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение: Применение монооксида азота для лечения легочной гипертензии в виде постоянной инъекции или в виде систем инъекции, синхронизированного с вдохом больного - селективно действует на сосуды малого круга кровообращения. При этом способствует эффективной коррекции расстройств гемодинамики малого круга и оксигенирующей функции лёгких.

9. Клиническая классификация легочной гипертензии (ВОЗ от 2013г) –

Легочная артериальная гипертензия:

- идиопатическая ЛАГ;
- наследуемая ЛАГ;
- индуцированная приемом лекарств и токсинов.

Ассоциированная:

- СЗСТ;
- ВИЧ инфекция;
- портальная гипертензия;
- ВПС;

- шистосомоз;
- хроническая гемолитическая анемия.

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных:

Легочная вено-окклюзионная болезнь:

ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

- систолическая дисфункция;
- диастолическая дисфункция;
- клапанные пороки;

Легочная гипертензия вследствие патологии легких и / или гипоксемии

- ХОБЛ;
- интерстициальные заболевания легких;
- другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями;
- синдром альвеолярной гиповентиляции;
- высокогорная легочная гипертензия;
- нарушения дыхания во время сна;
- аномалии развития легких;

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Легочная гипертензия неизвестного или смешанного генеза

- гематологические заболевания;
- системные нарушения;
- метаболические нарушения.

10. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- снижение давления в сосудах малого круга кровообращения;
- улучшение газообмена путем улучшения перфузии легочной ткани;
- профилактика и лечение правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде и при других состояниях, сопровождающихся высоким легочным сосудистым сопротивлением;
- повышение конечно-диастолического объема левого желудочка;
- повышение сердечного выброса и систолического давления;
- снижение потребности в инотропных лекарственных средствах и растворах.

11. Показания и противопоказания к процедуре/ вмешательству:

11.1 Показания к процедуре/ вмешательству:

- Тяжелая гипоксемия $PaO_2 / FiO_2 < 120$ мм рт. ст.
- Среднее давление легочной артерии > 30 мм рт. ст. или транспульмональное давление > 15 мм рт. ст.
- ЛСС > 400 дин сек/см⁵.
- Правожелудочковая сердечная недостаточность с системной гипотензией.

11.2 Противопоказания к процедуре/ вмешательству

Абсолютные:

- метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная).

Относительные:

- геморрагический диатез;
- внутричерепное кровоизлияние;
- тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV).

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Перечень основных диагностических мероприятий:

- КЩС крови;
- ЭКГ;
- рентгенография грудной клетки;
- общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов;
- общий анализ мочи;
- определение метгемоглобина;
- биохимический анализ крови (печеночные пробы, общий белок и ее фракции);
- мониторинг показателей ИВЛ;
- мониторинг давления в лёгочной артерии;
- ДопплерЭхоКГ.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- КТ сосудов сердца и легких;
- МРТ сосудов сердца и легких;
- коагулограмма;
- микробиологическое исследование крови и слизистой трахеи на флору и чувствительность к антибиотикам;
- УЗИ головного мозга у новорожденных;
- мониторинг центральной гемодинамики по методу PICCO (измерение от пульсовой волны зависящего минутного сердечного объема).

13. Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Меры безопасности и противоэпидемический режим согласно Санитарным правилам «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения», утвержденным постановлением Правительства Республики Казахстан от 17 января 2012 года №87.

Требование к оснащению:

- монитора контроля уровня монооксида азота;
- аппарат ИВЛ;
- газовый баллон монооксида азота;
- контуры для контроля подачи монооксида азота;
- шприцевые насосы;
- монитор PICCO.

14. Требования к подготовке пациента: нет особых требований.

15. Методика проведения процедуры/вмешательства:

- Проведение процедуры ингаляции NO осуществляется в отделении анестезиологии реанимации и интенсивной терапии.
- пациент после предварительной премедикации располагается на кровати в горизонтальном положении на спине;
- налаживается постоянное мониторирование ЭКГ, инвазивного артериального давления, пульсоксиметрия;
- пациенту под медикаментозной седацией и релаксацией проводится интубация трахеи, и пациент переводится на ИВЛ.

Анестезиологическое пособие:

- мониторинг состояния пациента (ЭКГ 5 отведений);
- мониторинг центральной гемодинамики по методу PICCO;
- пульсоксиметрия;
- температура пациента;
- капнография;
- давление в легочной артерий;
- центральное венозное давление.

Вводный наркоз/индукция:

- наркотические анальгетики (фентанил 5-15 мкг/кг внутривенно);
- седативные препараты (диазепам 0,3-0,5 мг/кг, пропофол 3-5мг/кг внутривенно);
- миорелаксанты (аркурон 0.08мг/кг, эсмерон 0.6мг/кг внутривенно).

Базовый наркоз:

- наркотические анальгетики (фентанил 10-25 мкг/кг каждые 20-30 минут); ингаляционный анестетик (севофлуран), низкопоточная анестезия до 2 л/мин;
- седация – пропофол 4-7 мг/кг/ч;
- миорелаксация – эсмерон 0.4мг/кг/час;
- аркурон 0.08мг/кг в каждые 40-60 мин.

Режимы ИВЛ:

IMV с ЧД 10-40*мин, $FiO_2=0,21-0,60$ PIP=15-25 смH₂O; PEEP=3-7 смH₂O
кардиотоническая поддержка инотропными препаратами:

- эпинефрин 0,02- 0,3 мкг/кг\мин,
- норэпинефрин 0,02- 0,3 мкг/кг\мин,
- дофамин 3-15 мкг/кг/мин.

Подача ингаляционного монооксида азота.

NO для ингаляций подается в дыхательный контур больного из источника (баллона), содержащего очень высокие концентрации газа (200 – 1000 ppmNO в среде NO₂). Доставка ингаляционного NO может как в виде постоянной инъекции, так и в виде систем инъекции, синхронизированных с вдохом больного. Для мониторирования точной концентрации ингаляционного NO и его основного токсичного метаболита NO₂, используется измерительная

аппаратура для контроля, электрохимические или хемоллюминесцентные анализаторы.

Оптимальными дозами ингаляционного оксида азота считают концентрации 2-10 ppm, высокие концентрации NO (более 20 ppm) способны вызвать чрезмерное расширение легочных сосудов и привести к ухудшению вентиляционно-перфузионных отношений и гипоксемии. Длительность применения монооксида азота – от нескольких дней до нескольких месяцев (зависит от тяжести состояния пациента). Класс рекомендаций Па, уровень доказательности С [4, 8, 10].

16. Индикаторы эффективности процедуры:

Эффективность NO-терапии оценивается по изменению параметров:

- улучшение системной и лёгочной гемодинамики;
- повышение лёгочного и тканевого газообмена;
- улучшение объёмных характеристик правого и левого желудочков;
- нормализация показателей транспульмональной термодилуции;
- улучшение показателей кислотно-основного состояния.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Список разработчиков протокола:

1) Ибраев Талгат Ергалиевич – АО «Национальный научный кардиохирургический центр» заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (детское), анестезиолог- реаниматолог высшей категории.

2) Бесбаева Гулжан Кемелбековна – АО «Национальный научный кардиохирургический центр» старший ординатор отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (детское), анестезиолог- реаниматолог высшей категории.

3) Керимкулов Амангельды Куанышбекович – АО «Национальный научный кардиохирургический центр» врач- ординаторотделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (детское), анестезиолог- реаниматолог первой категории.

4) Тулеутаева Райхан Есенжановна – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей», заведующая курсом клинической фармакологии, врач – клинический фармаколог.

18. Конфликт интересов: отсутствует.

19. Рецензенты: Разумов Сергей Андреевич – кандидат медицинских наук АО «Медицинский университет Астана» доцент кафедры детской анестезиологии-реаниматологии.

20. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых

методов с уровнем доказательности.

21.Список использованной литературы:

1. Бокерия Л. А., Лобачева Г. В., Харькин А. В., Аксенов В. А. Применение оксида азота у детей с лёгочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью после кардиохирургических вмешательств. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002 (5): 9-13.
2. Ерёменко А. А., Егоров В. М., Левиков Д. И. Результаты лечения кардиохирургических больных с послеоперационным ОРДС с использованием ИВЛ в положении на животе. //Анестезиология и реаниматология 2000 (5): 42-45.
3. Ерёменко А. А., Левиков Д. И., Егоров В. М., Зорин Д. Е., Борисов Р. Ю. Применение манёвра открытия лёгких у больных с острой дыхательной недостаточностью после кардиохирургических операций. //Общая реаниматология 2006 (1): 23-28.
4. Кассиль В. Л., Золотыкрылина Е. С. Острый респираторный дистресс-синдром. М., Медицина, 2003.
5. Практическое руководство. Острый респираторный дистресс-синдром. /Под ред. Б. Р. Гельфанда, В. Л. Кассиля. Острый респираторный дистресс-синдром. М., "Литера", 2007.
6. Adhikari N. K., Burns K. E. A., Fredrich J. O. et al. Effects of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systemic review and meta-analysis. //BMJ, 2007, 334, doi: 10.1136/bmj. 39139.716794.55 (23 march 2007).
7. Ader F., Le Berre R., Lancel et al. Inhaled nitric oxide increases endothelial permeability in Pseudomonas aeruginosa pneumonia. // Intensive Care Med 2007; 33: 504-510.
8. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77-S120.
9. Ando M, Okita Y, Tagusari O, Kitamura S, Nakanishi N, Kyotani S. Surgical treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension under profound hypothermia and circulatory arrest in 24 patients. J Card Surg. 1999; 14: 377-385.
10. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 735-738.