Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оксид азота в терапии легочной гипертензии у новорожденных и недоношенных детей

Буров Артем Александрович
Кандидат медицинских наук
Заведующий по клинической работе
Врач анестезиолог-реаниматолог
Отделение хирургии новорожденных
Институт неонатологии и педиатрии

г. Москва - ОНЛАЙН
Совещание по организации внедрения в медицинские лечебные учреждения аппарата для ингаляционной терапии оксидом азота «ТИАНОКС»
19 ноября 2020 года

Проблема легочной гипертензии у новорожденных

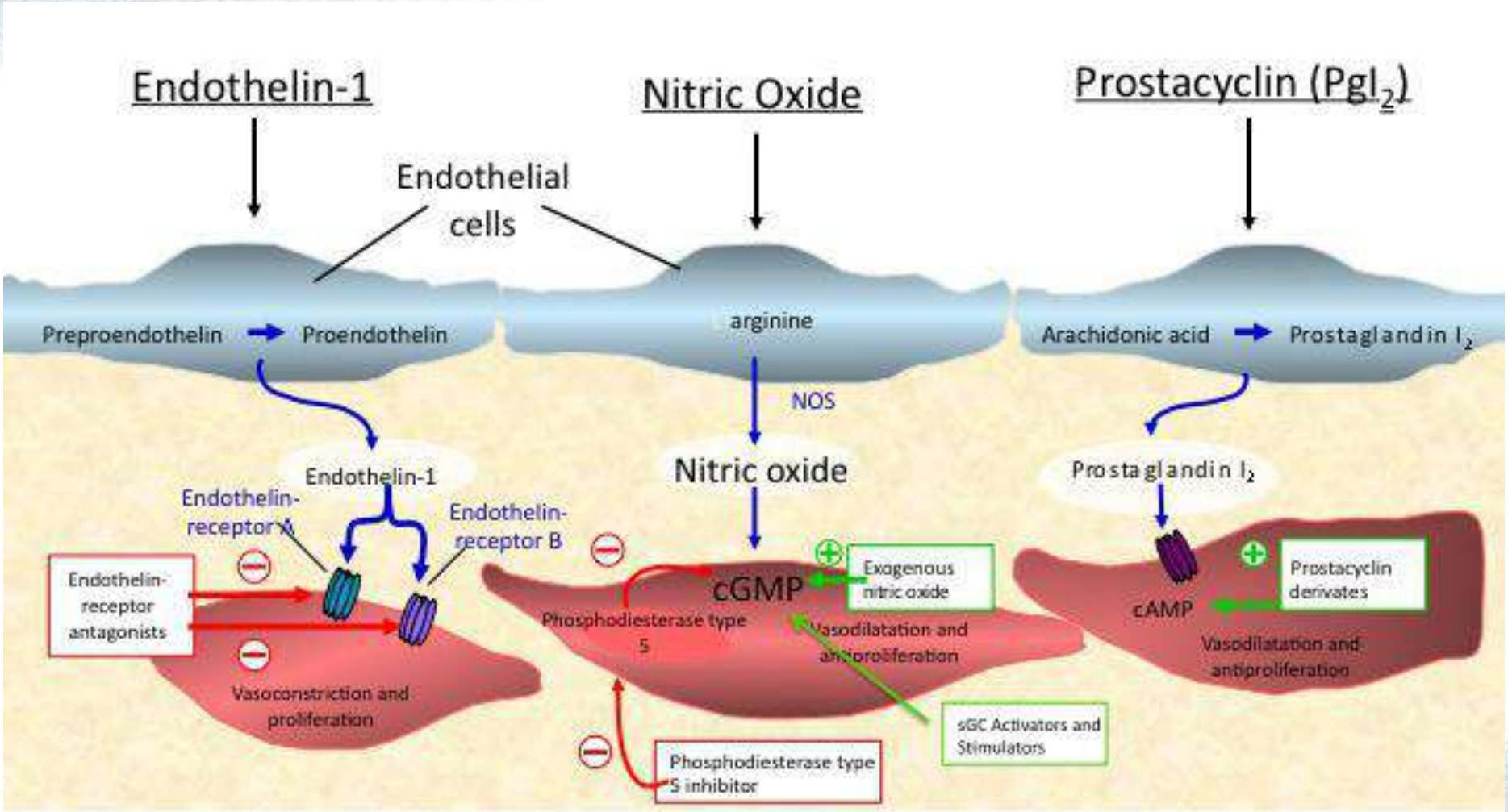
- Распространенность больше чем кажется…

Персистирующая ЛГН

до 10 случаев на 1000 живорожденных

- Рост количества ассоциированных форм ЛАГ!
  - *Материнские и плацентарные нарушения* ***Врожденная ЛАГ***
  - *Успехи в выхаживании детей с ЭНМТ и ОНМТ:* ***БЛД***
  - *Успехи неонатальной хирургии:* ***ВДГ***
  - *Генетические и хромосомные синдромы* ***Новые…***
- Офф-лейбл характер целевой специализированной терапии
- Комплексная терапия адаптирована из «взрослой» и педиатрической практики

Селективные вазодилятаторы при терапии легочной гипертензии



Humbert, et al. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-1436.

История применения ингаляции оксида азота

Первое сообщение об успешном применении iNO в клинике у доношенных новорожденных датируется 1992 годом
[Kinsella J.P., 1992; Roberts J.D., 1992]

Значительное сокращение случаев использования ЭКМО у пациентов, получавших iNO
[Hoffman G.M., Ross G.A., 1997]

Первое рандомизированное исследование по применению комбинации ВЧО ИВЛ и ингаляции оксида азота- 1997 год
[Kinsella J.P., Truog W.E., Walsh W.F., 1997]

The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group – NINOS (1997)

двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, комплексное исследование у 235 новорожденных с гипоксической дыхательной недостаточностью

	Контроль (n=121)	NO (n=114)	Значение P
Смертельный исход или ЭКМО*	77 (64 %)	52 (46 %)	0,006
Смертельный исход	20 (17 %)	16 (14 %)	0,60
ЭКМО	66 (55 %)	44 (39 %)	0,014

Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. N Engl J Med 1997; 336:597.

The Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group – CINRGI (2000)

двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, комплексное исследование 186 новорожденных, родившихся в срок и близко к сроку, с легочной гипертензией и гипоксической дыхательной недостаточностью

	Плацебо	INO	Значение P
ЭКМО*	51/89 (57 %)	30/97 (31 %)	<0,001
Смертельный исход	5/89 (6 %)	3/97 (3 %)	0,48

Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med 2000; 342:469.

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

- 17 рандомизированных исследований

Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Review)

Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G

Ten trials compared iNO versus control (placebo or standard care without iNO) in infants with moderate or severe severity of illness scores (Ninos 1996; Roberts 1996; Wessel 1996; Davidson 1997; Ninos 1997; Mercier 1998; Christou 2000; Clark 2000; INNOVO 2007; Liu 2008). Mercier 1998 compared iNO versus control but allowed back-up treatment with iNO for infants who continued to satisfy the same criteria for severity of illness after two hours. This trial enrolled both preterm and term infants but reported most results separately for the two groups. Ninos 1997 studied only infants with congenital diaphragmatic hernia.

One trial compared iNO versus high-frequency ventilation (Kinsella 1997).

Six trials enrolled infants with moderate severity of illness scores (oxygenation index (OI) or alveolar-arterial oxygen difference (A-aDO_2)) and randomised them to immediate iNO treatment or iNO treatment only after deterioration to more severe criteria (Barefield 1996; Day 1996; Sadiq 1998; Cornfield 1999; Konduri 2004; Gonzalez 2010).

- iNO безопасен и может помочь некоторым доношенным младенцам с дыхательной недостаточностью, которые не ответили на другие методы терапии/поддержки
- iNO увеличивают уровень кислорода в крови и нет потребности в переходе на ЭКМО
- iNO сомнителен у новорожденных с ВДГ
- **iNO не вызвал каких-либо краткосрочных или долгосрочных неблагоприятных эффектов**
- Нет оснований предполагать, что раннее применение iNO с начала болезни более эффективно или помогло большему числу новорожженных; при этом число умерших или нуждающихся в ЭКМО существенно не уменьшилось.

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

- 17 рандомизированных исследований

Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants (Review)

Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T

Included studies

We identified 17 published RCTs that compared inhaled nitric oxide (iNO) versus control in preterm infants (Ballard 2006; Dani 2006; EUNO 2009; Hascoet 2005; INNOVO 2005; Kinsella 1999; Kinsella 2006; Kinsella 2014; Mercier 1999; Schreiber 2003; Srisuparp 2002; Su 2007; Subhedar 1997; Van Meurs 2005; Van Meurs 2007; Wei 2014; Yoder 2013).

3 группы:
1. Терапия в течение первых 3 суток жизни в связи с нарушением оксигенации
2. Применение совместно с респираторной терапией
3. Применение в более поздние сроки при риске развития БЛД

ВЫВОДЫ:
Ни в одной из групп не показано значимое улучшение выживаемости.
В первой группе сообщалось о 20% повышении встречаемости ВЖК

COMMENTARY www.jpeds.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS

Volume 170 • March 2016

Recommendations for the Use of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Premature Newborns with Severe Pulmonary Hypertension

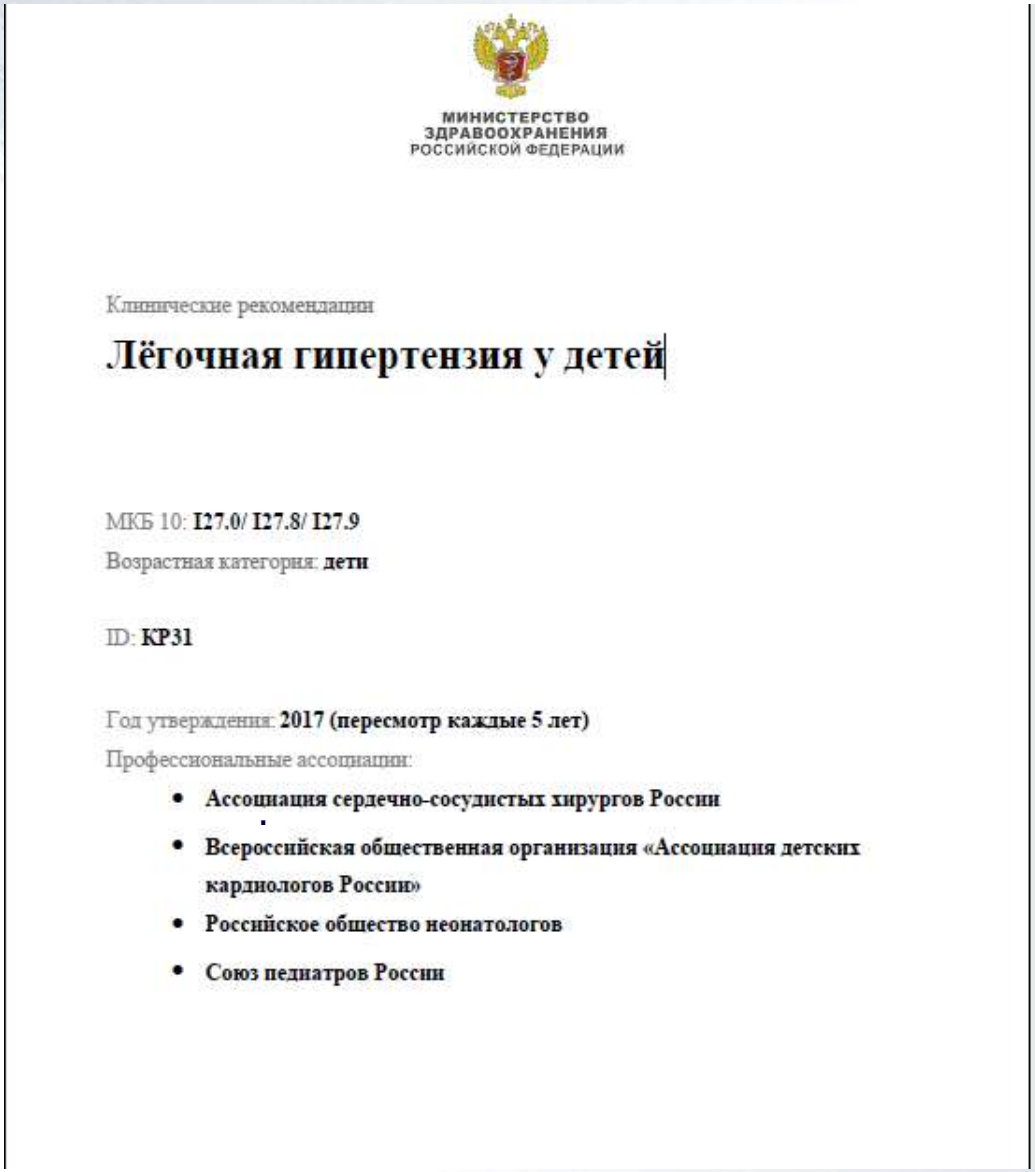
John P. Kinsella, MD[1], Robin H. Steinhorn, MD[2], Usha S. Krishnan, MD[3], Jeffrey A. Feinstein, MD[4], Ian Adatia, MBChB[5], Eric D. Austin, MD[6], Erika B. Rosenzweig, MD[3], Allen D. Everett, MD[7], Jeffrey R. Fineman, MD[8], Brian D. Hanna, MD, PhD[9], Rachel K. Hopper, MD[9], Tilman Humpl, MD[10], D. Dunbar Ivy, MD[11], Roberta L. Keller, MD[12], Mary P. Mullen, MD, PhD[13], J. Usha Raj, MD[14], David L. Wessel, MD[15], and Steven H. Abman, MD[16]

- iNO-терапия не должна использоваться у недоношенных новорожденных для профилактики БЛД, поскольку данные многоцентровых исследований не смогли продемонстрировать эффективность;
- **iNO-терапия может быть полезным для недоношенных детей с тяжелой гипоксией, что в первую очередь из-за тяжести течения ПЛГН, а не паренхиматозного заболевания легких, особенно если они связаны с маловодием;**
- iNO-терапия является предпочтительной по сравнению с другими легочными вазодилататорами у недоношенных детей на основе сильного источника безопасности по данным кратко- и долгосрочного наблюдений большого числа пациентов многоцентровых рандомизированных клинических испытаний для профилактики БЛД;
- Плацебо контролируемые исследования не представляется возможным в данной группе населения;
- Таким образом, альтернативные конструкции исследования, такие как разработка многоцентровых реестров, стратегий информатики и другие подходы должны быть использованы для решения вопросов относительно эффективности и безопасности терапевтических возможностей для недоношенных детей с опасными для жизни проявлениями ПЛГН.

Место в неонатологии и педиатрии

- **Острая легочная гипертензия** новорожденных, связанная с
  - Респираторный дистресс-синдром
  - Синдром аспирации мекония
  - Врожденная пневмония
  - Врожденный сепсис
  - Врожденная диафрагмальная грыжа
  - Тяжелая асфиксия при рождении
- **Хроническая легочная гипертензия** у новорожденных и детей раннего возраста
  - Бронхолегочная дисплазия
  - Вазоактивный тест

Российские рекомендации по ЛГ,
опубликованы в рубрикаторе Минздрава



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Лёгочная гипертензия у детей

МКБ 10: **I27.0/ I27.8/ I27.9**

Возрастная категория: **дети**

ID: **КР31**

Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 5 лет)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России**
- **Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России»**
- **Российское общество неонатологов**
- **Союз педиатров России**

Состав рабочей группы:
Миклашевич И.М.
Школьникова М.А.
Горбачевский С.В.
Шмальц А.А.
Грознова О.А.
Трунина И.И.
Дегтярев Д.Н.
Буров А.А.
Волков А.В.
Овсянников Д.Ю.
Садыкова Д.И.
Яковлева Л.В.

25 мая 2017 года состоялось расширенное заседание **Совета экспертов РФ, специализирующихся на лечении легочной гипертензии (ЛГ) у детей**, на котором обсуждались проблемы диагностики и лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у детей и новорожденных.

Комитет экспертов: Школьникова М.А., Горбачевский С.В., Миклашевич И.М., Шмальц А.А., Грознова О.С., Садыкова Д.И., Яковлева Л.В., Дегтярев Д.Н., Буров А.А., Овсянников Д.Ю., Волков А.В., Трунина И.И.

6. Новорожденным с персистирующей легочной гипертензией на фоне тяжелого респираторного дистресс-синдрома, мекониальной аспирации, врожденного сепсиса или локального инфекционного процесса рекомендована стартовая терапия ингаляционным оксидом азота.

Адьювантная специфическая терапия проводится силденафилом.

При возникновении легочно-гипертензивного криза комбинированная терапия должна включать внутривенное введение селективного ингибитора фосфодиэстеразы-3 левосимендана (зарегистрирован в России для лечения сердечной недостаточности у взрослых).

Комбинированная специфическая терапия может включать бозентан (диспергируемую форму 32 мг).
Назначение оксида азота, силденафила, бозентана и левосимендана у новорожденных и грудных детей возможно лишь при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума.

Виды оборудования для ингаляции оксида азота



Баллон + флоуметр



CareFusion PrinterNOx



NoxBox



SLE INOSYS

В РФ оксид азота не зарегистрирован как медицинский газ!

THE LINDE GROUP
Linde

ЛИНДЕ ГАЗ РУС
Поверочные газовые смеси

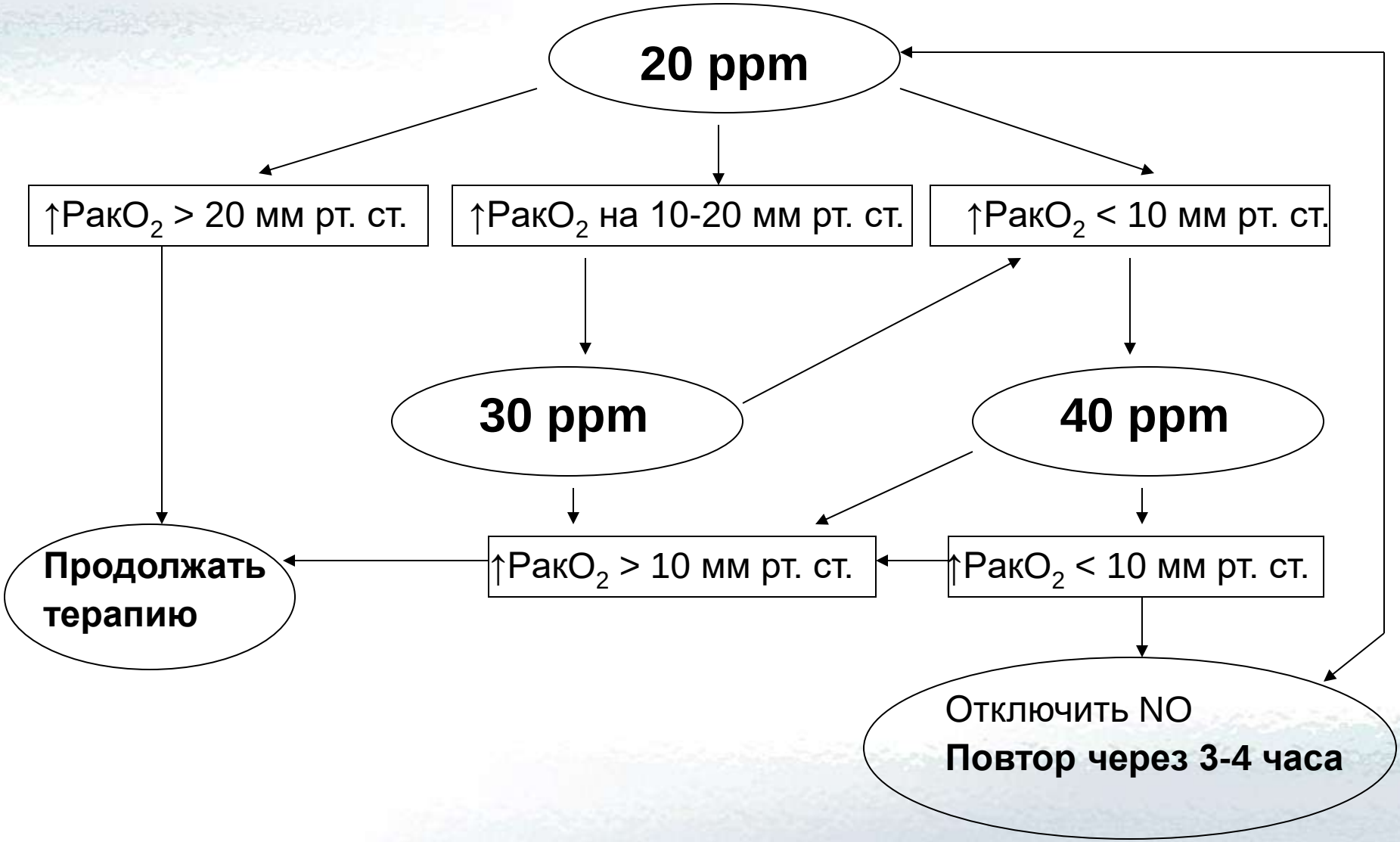
ООО "ПГС-сервис"
ПРОИЗВОДСТВО И ПОСТАВКА ГАЗОВЫХ СМЕСЕЙ

Свердловская область
Поверочные газовые смеси

ИнертГаз Медикал

Московская область
Медицинский газ?

Алгоритм подбора дозы NO



С 2020 года Аппарат ТИАНОКС используется в отделении хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им ВИ Кулакова» Минздрава России

//Росатом/ ВНИИЭФ

РОСАТОМ

РФЯЦ ВНИИЭФ

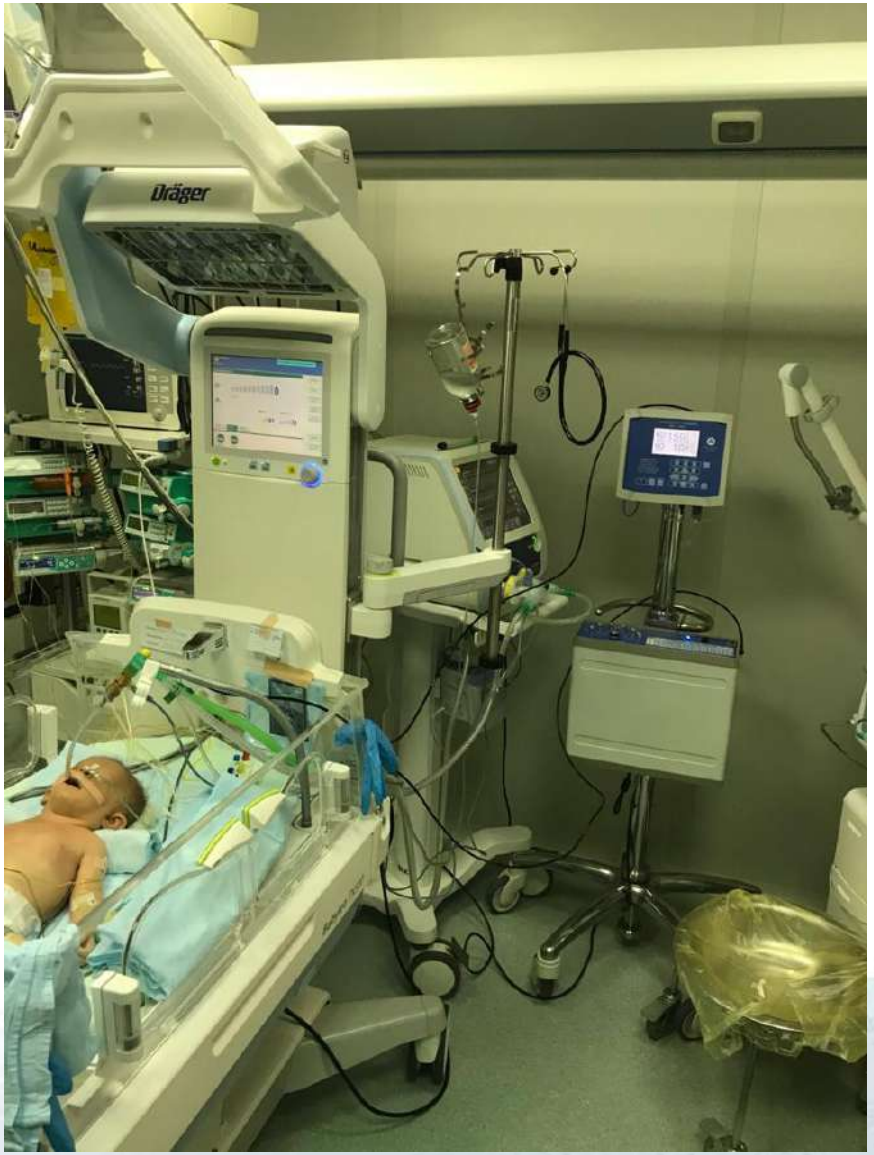
РОССИЙСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЯДЕРНЫЙ ЦЕНТР
ВСЕРОССИЙСКИЙ НИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФИЗИКИ





Опыт работы





Результаты работы

Всего 22 новорожденных с острой неонатальной легочной гипертензией

-16 с врожденной диафрагмальной грыжей

-4 с врожденной пневмонией

-2 с множественными пороками развития

Клинические вопросы:

-Сократилось время принятия решения и подключении оксида азота

-Сократилось количество легочно-гипертензивных кризов

-Сократилось количество ухудшений на время переподключения баллонов с оксидом азота

Технические вопросы

-Проработано подключение ко всем типам аппаратов CPAP / ИВЛ / ВЧИВЛ

-Изменена система влагосборника

-Изменена система калибровки монитора концентраций

-**Увеличен срок непрерывной работы «Тианокс» до 10 суток!**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

