







# INDICE

---

Definizione di ipertensione polmonare (IP)	4
Forma di ipertensione polmonare acuta (IPA)	5
Obiettivi del trattamento dell'ipertensione polmonare acuta (IPA)	6
Indicazioni terapeutiche VasoKINOX	7
Studi sull'utilizzo dell'ossido d'azoto inalato (iNO) nel trattamento dell'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN)	8
Studi sull'utilizzo dell'ossido d'azoto inalato (iNO) nel trattamento dell'ipertensione polmonare a seguito di un intervento cardiocirurgico	9

# IPERTENSIONE POLMONARE

## Definizione di ipertensione polmonare:

L'ipertensione polmonare (IP) è una condizione fisiopatologica ed emodinamica caratterizzata da un aumento della pressione media in arteria polmonare a riposo  $\geq 25$  mmHg<sup>1</sup>:

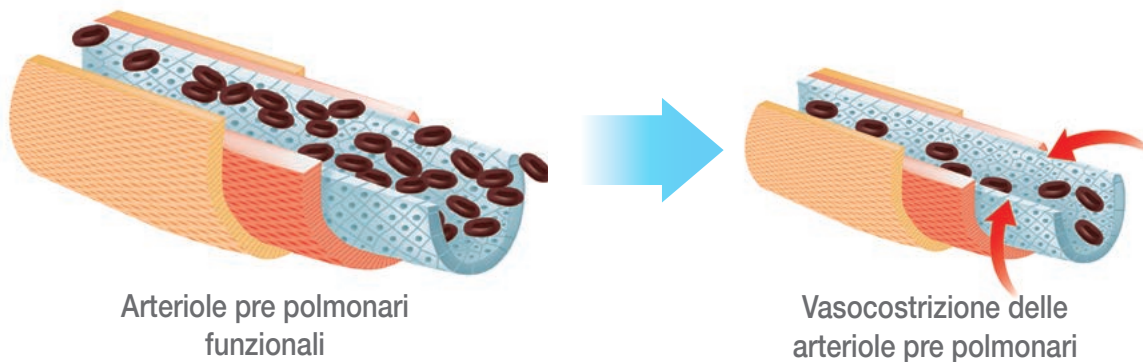
## L'IP è connessa ad una perdita dell'equilibrio funzionale all'interno delle arteriole polmonari attraverso<sup>2</sup>:

Una diminuzione della produzione di sostanze vasodilatatrici anti-proliferative

- ✓ Prostaciclina
- ✓ Ossido d'azoto endogeno

Un aumento della produzione di sostanze vasodilatatrici proliferative

- ✓ Endotelina
- ✓ Trombossano



**Un controllo rapido ed efficace dell'ipertensione polmonare acuta è fondamentale per il paziente, poichè una crisi ipertensiva polmonare rappresenta una vera e propria emergenza<sup>3</sup>**

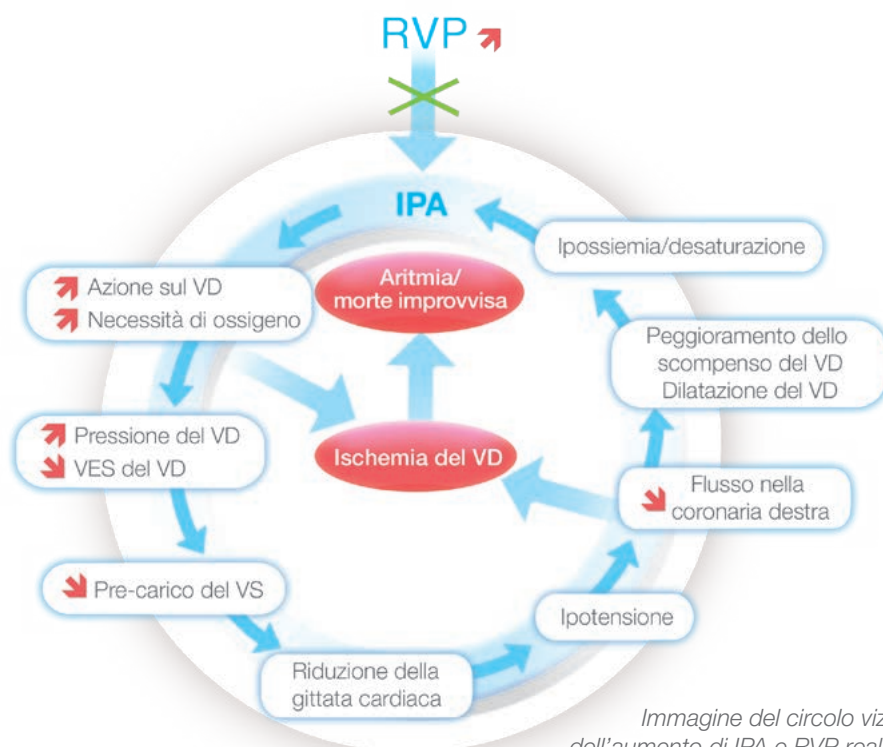
# INTERRUZIONE DEL CIRCOLO VIZIOSO

## Forma acuta o subacuta di ipertensione arteriosa polmonare (IPA)

Si verifica in un contesto di insufficienza respiratoria ipossica o a seguito di interventi cardiocirurgici, in particolare in caso di ricorso alla circolazione extracorporea (CEC).

### Il circolo vizioso

L'aumento della pressione arteriosa polmonare e della resistenza vascolare polmonare (RVP) determina una compromissione della funzione ventricolare destra e di conseguenza dell'ossigenazione causando un aumento della morbilità e mortalità perioperatoria<sup>4</sup>.



*Immagine del circolo vizioso a seguito dell'aumento di IPA e RVP realizzata da Price et al. Critical Care 2013<sup>5</sup>*

**La terapia con ossido d'azoto per inalazione (iNO) interrompe il circolo vizioso abbassando le RVP<sup>5</sup>**

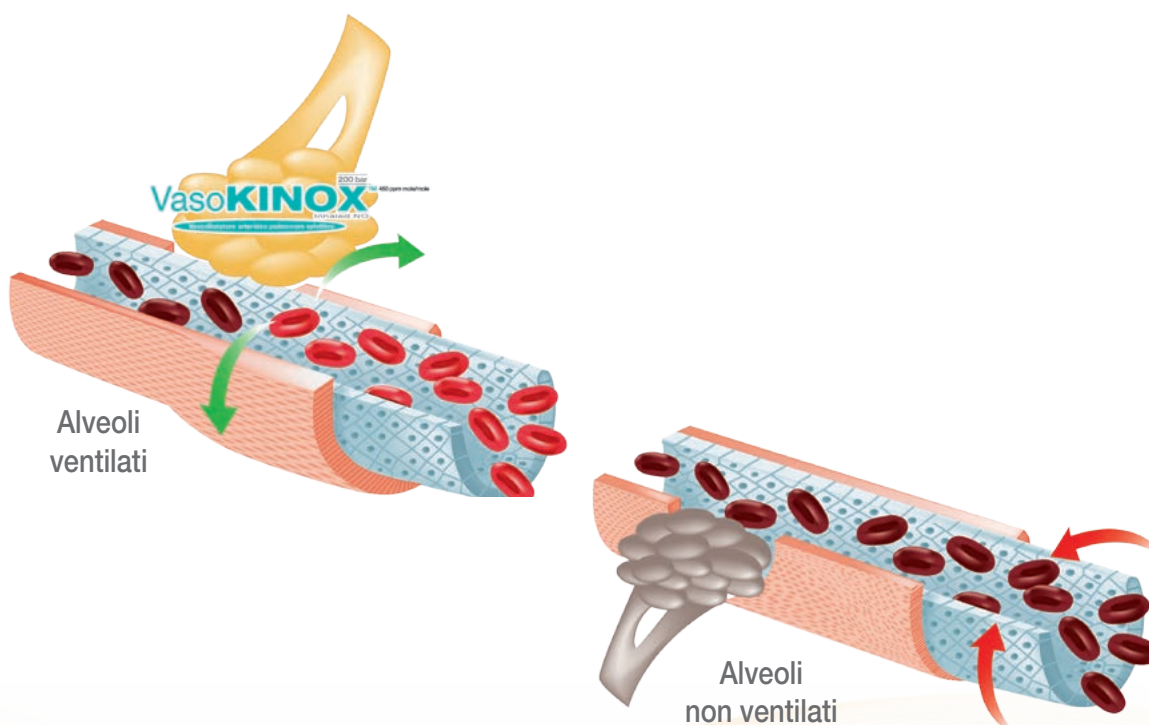
RVP: resistenza vascolare polmonare; VES: volume di eiezione sistolico; VS: ventricolo sinistro; VD: ventricolo destro

## Gli obiettivi del trattamento dell'IPA<sup>5,6</sup> sono:

- ✓ Rapida inversione della vasocostrizione
- ✓ Selettività
- ✓ Nessuna azione sugli alveoli non ventilati

**VasoKINOX<sup>TM</sup>, ossido d'azoto somministrato per inalazione, è un vasodilatatore arterioso polmonare selettivo sviluppato da Air Liquide Healthcare e caratterizzato da:**

- ✓ Un'azione rapida e reversibile<sup>7</sup>
- ✓ Un'azione vasodilatatrice selettiva per la circolazione arteriosa polmonare<sup>7</sup>
- ✓ Efficacia solo in caso di precedente vasocostrizione<sup>7</sup>
- ✓ Assenza di effetti sulla circolazione sistemica<sup>6</sup>
- ✓ Riduzione dell'effetto shunt con azione esclusiva sugli alveoli ventilati<sup>6</sup>



# VasoKINOX<sup>TM</sup> 200 bar 450 ppm mole/mole

Inhaled NO

Vasodilatatore arterioso polmonare selettivo

## VasoKINOX<sup>TM</sup> è indicato, in combinazione con supporto ventilatorio e altre sostanze attive appropriate, per il trattamento di<sup>7</sup>:

- ✓ Neonati di  $\geq 34$  settimane di gestazione con insufficienza respiratoria ipossica associata a evidenze cliniche o ecocardiografiche di ipertensione polmonare al fine di migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di ossigenazione extracorporea a membrana
- ✓ Ipertensione polmonare perioperatoria in adulti e neonati, infanti e bambini piccoli, bambini e adolescenti, di età compresa tra 0 e 17 anni, in combinazione con intervento cardiocirurgico, al fine di ridurre selettivamente la pressione arteriosa polmonare e migliorare la funzione ventricolare destra e l'ossigenazione aumentando il flusso polmonare

## VasoKINOX<sup>TM</sup> è disponibile in differenti confezioni<sup>7</sup>

Dosaggio: 450 ppm mole/mole Ossido d'azoto in azoto



- ✓ Confezioni disponibili: bombola da 5 L, bombola da 20 L e la nuova bombola da 11 L

**Le bombole da 11 litri sono oggi facili da sollevare e maneggiare.**

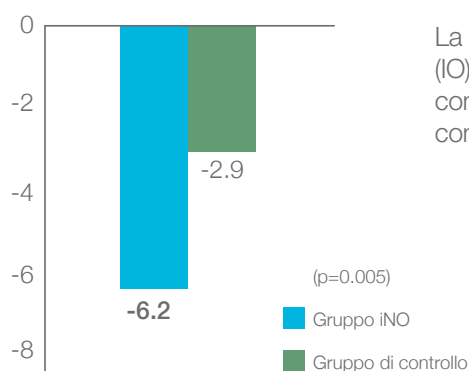
**La nuova etichettatura di Air Liquide Healthcare consente di identificare con chiarezza il farmaco ed il relativo dosaggio.**





## Negli studi clinici di seguito riportati è stato osservato che:

- Nell'ipertensione polmonare persistente del neonato, VasoKINOX™ è risultato in grado di:
- ✓ Migliorare l'ossigenazione arteriosa e ridurre la durata della ventilazione meccanica e del ricovero in UTI<sup>8</sup>



La riduzione dell'indice di ossigenazione (IO) a 2 ore è superiore nel gruppo trattato con ossido d'azoto rispetto al gruppo di controllo.

Franco-Belgium collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354: 1066-1071.  
 Studio prospettico, randomizzato, controllato, multicentrico sulla terapia con ossido d'azoto per inalazione in neonati pretermine (<33 settimane) e near-term (>33 settimane) con insufficienze respiratorie e un indice di ossigenazione (IO) compreso tra 12,5 e 30,0 e tra 15 e 40, che necessitavano di ventilazione assistita. I pazienti sono stati sottoposti a terapia con ossido d'azoto per inalazione 10 ppm (n=105) oppure al trattamento di ventilazione di controllo (n=99). L'endpoint primario era rappresentato dall'indice di ossigenazione a 2 ore.

- ✓ Ridurre l'incidenza dell'avvio dell'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO),<sup>9,10</sup> senza aumentare l'incidenza di esiti avversi a 1 anno di età<sup>11</sup>

Studio	N° Pz	Indice di ossigenazione iniziale	% ECMO		% Mortalità	
			Controllo	iNO	Controllo	iNO
NINOS Study Group <sup>9</sup>	235	44	<b>55</b>	<b>39*</b>	17	14
Clark et al <sup>10</sup>	248	39	<b>65</b>	<b>48*</b>	8	7

\*  $p < 0.05$ ; riduzione significativa

The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-Term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997;336(9): 597-604.  
 Studio prospettico randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico sulla somministrazione di ossido d'azoto per inalazione in bambini nati a termine e pretermine ( $\geq 34$  settimane di gestazione e di età  $\leq 14$  giorni) con HRF e indice di ossigenazione (IO)  $\geq 25$ , che necessitavano di ventilazione assistita. I pazienti sono stati sottoposti alle forme di terapia più aggressive prima della randomizzazione. I pazienti sono stati trattati con ossido d'azoto 20 ppm (n=114) o ossigeno al 100% (n=121) per un massimo di 14 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dal ricorso a ECMO e/o il decesso entro il giorno 120.

Clark RH, Kueser RJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2000; 342(7): 469-474.  
 Studio randomizzato, controllato in cieco vs placebo, multicentrico sulla somministrazione di ossido d'azoto a dosi ridotte a neonati near-term ( $\geq 34$  settimane di gestazione e età  $\leq 4$  giorni) con PPHN e un IO  $\geq 25$ , che necessitavano di ventilazione assistita. L'ossido d'azoto inalato (n=126) è stato somministrato a una dose di 20 ppm per 24 ore, seguito da una dose di 5 ppm per 96 ore. Ai pazienti assegnati al placebo è stato somministrato gas N2 (n=122). L'endpoint primario era rappresentato dall'indice di ossigenazione a 2 ore.



## Negli studi clinici di seguito riportati è stato osservato che:

- Nel trattamento dell'ipertensione polmonare a seguito di intervento cardiocirurgico, VasoKINOX è risultato in grado di:

nella popolazione neonatale e infantile

- ✓ Ridurre il numero di crisi ipertensive polmonari. Inoltre, i criteri per l'estubazione sono stati raggiunti con maggiore rapidità<sup>12</sup>

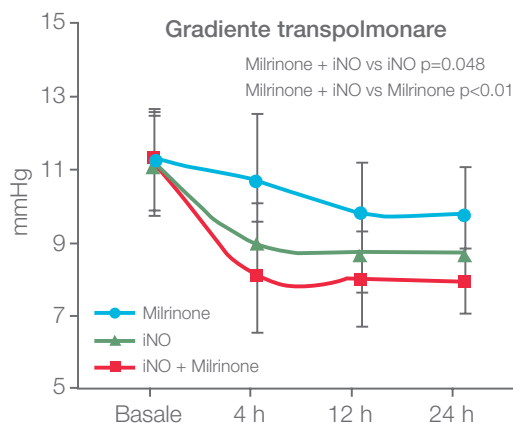
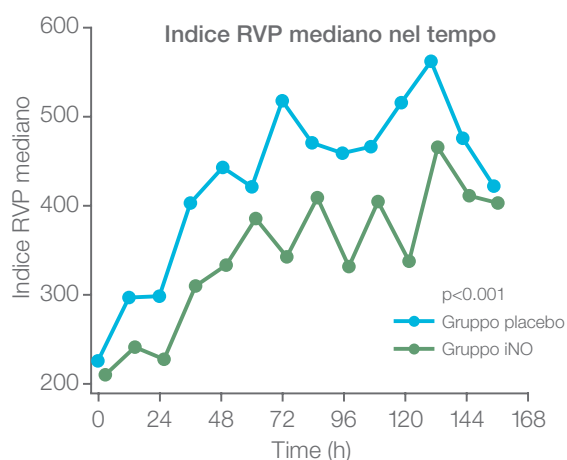
Miller, O.I., Tang, S.F., Keech, A. Celermajer, D.S. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000; 356: 1464-69.  
Studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo sulla somministrazione di ossido d'azoto per inalazione a bambini affetti da cardiopatia congenita e ad alto rischio di ipertensione polmonare. I pazienti sono stati trattati con ossido d'azoto per inalazione 10 ppm (n=63) oppure azoto placebo (n=61) fino all'estubazione. L'endpoint primario era rappresentato dal numero di crisi ipertensive polmonari.

- ✓ Migliorare l'emodinamica polmonare e sistemica (gradiente di pressione transpolmonare, pressione venosa centrale) e ridurre la durata della ventilazione meccanica a seguito di un intervento di Fontan in associazione con il milrinone nei bambini<sup>13</sup>

Cai J1, Su Z, Shi Z, Zhou Y, Xu Z, Liu J, Chen L et al. Nitric oxide in conjunction with milrinone better stabilized pulmonary hemodynamics after Fontan-type procedure. *Ann Thorac Surg* 2008;86:882-888.  
Studio prospettico, randomizzato, controllato sulla somministrazione di ossido d'azoto per inalazione e milrinone nella circolazione polmonare in pazienti sottoposti a un intervento tipo Fontan. I pazienti sono stati trattati con ossido d'azoto somministrato per inalazione a >20 ppm (n=15), milrinone a 0,5 µg / kg/min (n=15) o una combinazione di entrambi i farmaci (n=16). Gli outcome primari erano rappresentati dall'emodinamica polmonare e sistemica (TPG e CVP) e dall'ossigenazione del sangue arterioso.

nella popolazione adulta

- ✓ Ridurre la resistenza vascolare polmonare e la pressione arteriosa polmonare immediatamente dopo un trapianto cardiaco in soggetti adulti<sup>14</sup>
- ✓ Ridurre la frequenza cardiaca, aumentare la frazione di eiezione ventricolare sinistra e limitare la necessità di ricorrere a trattamenti vasocostrittori con agenti vasopressori<sup>15</sup>



**VasoKINOX<sup>TM</sup> riduce selettivamente la pressione arteriosa polmonare e migliora la funzione ventricolare destra e l'ossigenazione aumentando il flusso polmonare<sup>16,17</sup>**

**RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

1. Gallì et al. European Heart Journal 2009 - 30,2493-2537. 2. Gan Hui-li, The management of acute Pulmonary Arterial Hypertension, Cardiovascular therapeutics 29 (2011) 153-175. 3. Hopkins RA Pulmonary hypertensive crisis following surgery for congenital heart defects in young children J Cardiothoracic Surg. 1991;5,(12):628-634. 4. Denault A., et al. Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Current cardiology reviews 2010, 6, 1-14. 5. Price et al. Pulmonary and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. Critical Care 2010, 14:R169. 6. Fumito Ichinose: A selective Pulmonary Vasodilator: Current uses and therapeutic potential. Circulation. 2004;109:3106-3111. 7. RCP VasoKINOX. 8. The France-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomized controlled trial. Lancet 1999; 354; 1066-71. 9. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997;336:597-604. 10. Clark R.H. et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. NEJM volume 342 Number 7. 11. Clark R.H. et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year followup. J Perinatol 2003;23:300-303. 12. Miller OI et al. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary. Hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. Lancet 2000; 346:464-1469. 13. Cai J, et al. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. Ann Thorac Surg 2008;86:882-888. 14. Rajek A et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E1 during heart transplantation. Anesth Analg 2000. 15. Solina A et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000 Feb;14(1):12-7. 16. Bar FE & Macrae D Inhaled nitric oxide and related therapies. Pediatr Crit Care Med 2010; 11: S30-S36. 17. Germann P et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults/: european expert recommendations. Intensive care Med 2005;31:1029-41.





#### Contatti

**AIR LIQUIDE SANITÀ SERVICE S.p.A.**

Centro Direzionale Milanofiori Nord - Edificio U7  
Via Del Bosco Rinnovato, 6 - 20090 Assago (MI)  
Tel. +039 024021.1 - Fax +039 024021.806

[www.airliquidehealthcare.it](http://www.airliquidehealthcare.it)



Fondata nel 1902, Air Liquide, leader mondiale dei gas, delle tecnologie e dei servizi per l'industria e la sanità, opera in 80 Paesi con più di 50.000 collaboratori. Il Gruppo contribuisce con soluzioni innovative e con lo sviluppo di nuove tecnologie alla realizzazione di prodotti indispensabili per la vita e per la sua salvaguardia. Air Liquide Healthcare è un leader mondiale dei gas medicali, della sanità a domicilio, dei prodotti d'igiene e degli ingredienti di specialità per la sanità. Ha come missione di fornire ai suoi clienti, in un continuum di cure dall'ospedale al domicilio, prodotti medicali, ingredienti di specialità e servizi che contribuiscono a proteggere vite fragili.

Società soggetta alla direzione e coordinamento di Air Liquide Santé International.