

ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

УДК 615.3:616.12+616.132]-085-089.163-089.12

DOI: 10.26779/2522-1396.2017.12.05

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

Б. М. Тодуров¹, М. В. Хартанович¹, М. Ротарь¹, Ю. В. Волкова², К. Г. Михневич², К. Ю. Шарлай²

¹Институт сердца МЗ Украины, г. Киев,

²Харьковский национальный медицинский университет

APPLICATION OF LEVOSIMENDAN IN PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS, SUFFERING AN ACUTE CORONARY SYNDROME IN AORTOCORONARY SHUNTING

B. M. Todurov¹, M. V. Khartanovich¹, M. Rotahr¹, Yu. V. Volkova², K. G. Mikhnevich², K. Yu. Sharlay²

¹Institute of the Heart, Kiev,

²Kharkov National Medical University

Реферат

Цель. Оценка эффективности инотропного эффекта левосимендана при выполнении аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материалы и методы. У 85 пациентов по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) выполнено АКШ. У 40 больных (1-я группа) использовали локальный протокол анестезии и интенсивной терапии, у 45 (2-я группа) – дополнительно вводили левосимендан. Определяли ударный и сердечный индекс (УИ, СИ), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), уровень КФК–МВ, Tnl, NT–proBNP, лактата, доставку, потребление и коэффициент экстракции кислорода, дозу добутамина.

Результаты. После перевода пациентов в отделение интенсивной терапии (ОИТ) во 2-й группе достоверно увеличивались ФВЛЖ, УИ, СИ. Применение левосимендана позволяло поддерживать доставку кислорода на исходном уровне. Влияние левосимендана на уровень маркеров повреждения миокарда (МПМ) отмечали только на этапе перевода больных из ОИТ.

Выводы. Применение левосимендана позволило уменьшить дозу добутамина, улучшить коронарное кровообращение на фоне оптимизации гемодинамики, улучшить кислородный бюджет, оказывает замедленное влияние на уровень МПМ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; аортокоронарное шунтирование; маркеры повреждения миокарда; левосимендан.

Abstract

Objective. Estimation of efficacy of inotropic effect of levosimendan while performance of aortocoronary shunting (ACSH).

Materials and methods. In 85 patients, suffering an acute coronary syndrome, ACSH was performed. In 40 patients (group I) a local protocol of anesthesia and intensive therapy was applied, and in 45 (group II) – levosimendan was injected additionally. The pulse and the heart indices, the ejection fraction of left ventriculus, level of KFK–MB, Tnl, NT–proBNP, lactate, as well as delivery, consumption and coefficient of the oxygen extraction, and the dobutamin dosage were determined.

Results. After transfer of the patients into the intensive therapy unit the left ventricle ejection fraction, the pulse and the heart indices have enhanced in a group II patients trustworthily. Application of levosimendan have permitted to suspense the oxygen delivery on initial level. Impact of levosimendan on the myocardium damage markers (MDM) level while discharge of the patients from the intensive therapy unit was noted.

Conclusion. Application of levosimendan have permitted to reduce the dobutamin dosage, to improve the coronary blood circulation on the hemodynamics optimization background, to improve the oxygen budget, and causing slow impact on the MDM level.

Keywords: acute coronary syndrome; aortocoronary shunting; markers of the myocardium damage; levosimendan.

Обострение ишемической болезни сердца, являющейся одной из основных причин смерти пациентов [1], происходит по двум вариантам: инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия. Оба варианта имеют одинаковые патогенетические механизмы и требуют одинаковых и активных методов лечения, поэтому объединены в понятие ОКС [2]. Активными методами лечения ОКС

являются эндоваскулярная рентгенохирургическая реваскуляризация миокарда и хирургическая реваскуляризация миокарда путем разных вариантов шунтирования венечных артерий. У некоторых пациентов реваскуляризация миокарда возможна только путем шунтирования венечных артерий (АКШ) с использованием искусственного кровообращения (ИК) [3].

Операции с ИК, предполагающие кардиоплегическую остановку сердца, усугубляют существовавшую ранее ишемию миокарда, которая является ведущей причиной острой сердечной недостаточности (СН) [4, 5].

Для тщательного контроля ишемии миокарда используют определение уровней МПМ, которые появляются в крови при повреждении

миокарда любого генеза, в том числе ишемического. Одним из информативных МПМ является креатинфосфокиназа (КФК–МВ) [6]. Повреждение кардиомиоцитов сопровождается также повышенным выбросом натрийуретических пептидов (НУП) [7], одним из которых является NT-proBNP [8]. Еще одним значимым МПМ является тропонин I (TnI) – кардиоспецифическая форма белка тонких миофиламентов сократительного аппарата клетки исчерпанных мышц [9].

Для восстановления сократимости миокарда, в том числе при выполнении АКШ, используют β1-адреномиметики. Добутамин у большинства больных позволяет эффективно восстанавливать насосную функцию миокарда, однако это происходит на фоне увеличения его энергопотребления, что может усугубить СН [10]. Этого не наблюдают при применении сенситизатора кальция левосимендана [11]. Механизм действия препарата связан со снижением порога чувствительности сократительных белков к концентрации кальция в кардиомиоците, вследствие чего увеличение силы сокращения и эффективное расслабление миокарда не требует дополнительной энергии [12].

Целью исследования явилась оценка эффективности левосимендана в качестве инотропного препарата в периоперационном периоде при выполнении АКШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 85 пациентов, у которых по поводу ОКС выполнено АКШ. Возраст больных в среднем

(56,1 ± 4,7) года. У 40 пациентов (1-я группа) использовали локальный протокол анестезии и интенсивной терапии, принятый в клинике; 45 пациентам (2-я группа) дополнительно вводили левосимендан по схеме: до индукции в наркоз – 10 мкг/кг в течение 10 мин, затем со скоростью 0,1 мкг/(кг × мин) до 8 ч следующих после операции суток.

Исходное состояние кровообращения у всех больных характеризовалось СН1–2А стадии. Всем больным при госпитализации проводили коронарографию в целях уточнения степени стенозирования венечных артерий. В предоперационной осуществляли вводный наркоз (пропофол 1,5 – 2 мг/кг; фентанил 1,5 – 3 мкг/кг; ардуан 0,08 мг/кг), интубировали трахею и начинали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Для профилактики фибрилляции и достижения коронаролитического эффекта вводили β1-адреноблокатор метопролол (2 – 2,5 мг), после чего пациентов переводили в операционную. Основной наркоз – введение севофлурана по полузакрытому контуру (1,5 – 5%), обеспечивали газоток 3,2 – 3,7 л/мин, для аналгезии использовали фентанил 3 – 5 мкг/(кг × ч). После наложения на аорту кистетного шва вводили гепарин в дозе 300 ЕД/кг под контролем АСТ (целевой уровень не менее 450 с) и начинали ИК. Газоток в легкие составлял 0,45 – 0,9 л/мин, РЕЕР 4 мм вод. ст., испаритель севофлурана подключали к газовой линии аппарата ИК (1,5 – 2,5%). По окончании ИК больных согревали до температуры 34 – 35 °С и проводили электрическую дефибрилляцию в 10 Дж, после чего начинали инфузию добутамина под

контролем давления в левом предсердии (целевой уровень 8 – 12 мм рт. ст.). Общее периферическое сосудистое сопротивление нормализовали путем введения норадrenalина в дозе до 200 нг/(кг × мин); коронаролитический эффект обеспечивали введением нитроглицерина в дозе 2 – 4 мкг/(кг × мин); для предупреждения фибрилляции применяли метопролол в дозе 3 – 7 мг болюсно. Время от индукции в наркоз до перевода пациентов из операционной составляло в среднем (4,2 ± 0,8) ч.

Исследования проводили на этапах: 1 – перед операцией; 2 – на выходе из перфузии; 3 – после перевода в ОИТ; 4 – после перевода из ОИТ. На этих этапах определяли ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), ФВ ЛЖ, уровень КФК–МВ, TnI NT-proBNP, доставку, потребление и коэффициент экстракции кислорода, уровень лактата, а также необходимую для поддержания кровообращения дозу добутамина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Насосная функция сердца. У всех пациентов диагностирована СН в стадии не более 2А, показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики приведены в *табл. 1*.

На этапе выхода из перфузии в обеих группах показатели на фоне инфузии добутамина достоверно увеличивались. Доза добутамина, необходимая для поддержания кровообращения, составляла в 1-й группе – (6,49 ± 2,33) мкг/(кг × мин), во 2-й группе – (2,32 ± 1,14) мкг/(кг × мин) (p < 0,0001).

Перед переводом в ОИТ достоверное увеличение всех показате-

Таблица 1. Показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики

Показатель	Группа	Величина показателя на этапах исследования ($\bar{x} \pm m$)			
		до операции	выход из перфузии	перевод в ОИТ	перевод из ОИТ
УИ, мл/м ²	1-я	28,5 ± 7,7	34,1 ± 7,9	38,1 ± 7,7	42,4 ± 5,5
	2-я	27,7 ± 7,8	37,0 ± 8,2	41,8 ± 7,4*	45,2 ± 7,0*
ФВ ЛЖ, %	1-я	49,9 ± 7,9	54,7 ± 6,4	59,0 ± 5,2	62,6 ± 3,9
	2-я	47,1 ± 7,9	61,0 ± 6,0*	64,2 ± 6,1*	66,2 ± 4,2*
СИ, л/(мин × м ²)	1-я	2,21 ± 0,60	2,64 ± 0,49	2,96 ± 0,52	3,13 ± 0,29
	2-я	2,14 ± 0,68	2,86 ± 0,60	3,24 ± 0,61*	3,34 ± 0,52*
Доза добутамина, мкг/(кг × мин)	1-я	-	6,49 ± 2,33	5,25 ± 1,90	-
	2-я	-	2,32 ± 1,14*	2,01 ± 0,26*	-

Примечание. * - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у больных 1-й группы. То же в табл. 2, 3.

Таблиця 2. Показатели транспорта кислорода

Показатель	Группа	Величина показателя на этапах исследования ($\bar{x} \pm m$)			
		до операции	выход из перфузии	перевод в ОИТ	перевод из ОИТ
TO ₂ , л/(мин·м ²)	1-я	0,430 ± 0,125	0,376 ± 0,072	0,438 ± 0,085	0,463 ± 0,066
	2-я	0,413 ± 0,136	0,416 ± 0,092*	0,488 ± 0,102*	0,508 ± 0,093*
VO ₂ , л/(мин·м ²)	1-я	0,112 ± 0,021	0,105 ± 0,018	0,118 ± 0,020	0,123 ± 0,025
	2-я	0,110 ± 0,028	0,107 ± 0,022	0,120 ± 0,023	0,120 ± 0,027
EO ₂ , %	1-я	26,9 ± 3,9	26,2 ± 4,3	27,4 ± 4,2	26,7 ± 4,5
	2-я	27,4 ± 3,8	26,2 ± 4,0*	25,0 ± 3,5*	23,9 ± 4,6*
Лактат, ммоль/л	1-я	1,81±0,66	2,60±0,59	2,59±0,59	1,02±0,27
	2-я	1,72 ± 0,77	2,24 ± 0,61*	2,26 ± 0,70*	0,93 ± 0,28

Таблиця 3. Маркеры повреждения миокарда

Показатель	Группа	Величина показателя на этапах исследования ($\bar{x} \pm m$)			
		до операции	выход из перфузии	перевод в ОИТ	перевод из ОИТ
TnI, нг/мл	1-я	2,83 ± 1,13	2,82 ± 1,12	2,72 ± 1,08	2,49 ± 0,98
	2-я	2,97 ± 1,19	2,82 ± 1,11	2,66 ± 1,04	1,95 ± 0,90*
КФК-МВ, МЕ/л	1-я	16,6 ± 4,7	17,4 ± 5,3	19,9 ± 7,2	18,0 ± 6,7
	2-я	17,4 ± 5,7	18,5 ± 6,5	20,3 ± 7,0	13,9 ± 5,1*
NT-proBNP, пг/мл	1-я	58,8 ± 21,4	42,5 ± 14,8	37,1 ± 8,7	32,1 ± 8,8
	2-я	65,5 ± 29,9	47,7 ± 22,9	34,2 ± 9,0	27,3 ± 7,4*

лей продолжалось, доза добутамина в 1-й группе составляла (5,25 ± 1,90) мкг/(кг × мин), во 2-й группе – (2,01 ± 0,26) мкг/(кг × мин) (p < 0,0001).

Перед переводом из ОИТ увеличение показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики замедлилось.

Транспорт кислорода. Перед выполнением АКШ в связи с СН показатели транспорта кислорода были снижены (табл. 2).

На этапе выхода из перфузии отмечали снижение кислородной емкости крови вследствие гемодилюции, необходимой для осуществления ИК, что обусловило достоверное уменьшение доставки кислорода у больных 1-й группы, во 2-й группе достоверных изменений не было. Потребление тканями кислорода существенно не изменилось; коэффициент экстракции кислорода в 1-й группе незначительно увеличился, во 2-й группе – уменьшился; содержание лактата достоверно увеличилось в обеих группах, но во 2-й группе – оно было достоверно меньше (p < 0,01).

Перед переводом в ОИТ доставка кислорода в обеих группах достоверно увеличилась, в 1-й группе – она соответствовала исходному уровню, во 2-й группе – достоверно

превышала его. Аналогичная динамика отмечена и в отношении потребления кислорода тканями: в 1-й группе оно недостоверно превысило исходный уровень, во 2-й группе – достоверно увеличилось; статистически значимых различий между группами не было (p > 0,5). Концентрация лактата в обеих группах не изменилась, во 2-й группе она была достоверно меньше.

При переводе из ОИТ в обеих группах значительное увеличение доставки кислорода тканям не наблюдали, различия показателя между группами достоверны (p < 0,02). Изменения потребления кислорода тканями были аналогичными. Это обусловило существенные различия коэффициента экстракции тканями кислорода (p < 0,006). Содержание лактата в обеих группах нормализовалось и было достоверно меньше исходного без достоверных различий между группами (p > 0,1).

Маркеры повреждения миокарда. Наиболее выражено изменялся уровень TnI (табл. 3); активность КФК-МВ и содержание NT-proBNP были практически в пределах нормы.

На последующих этапах исследования концентрация TnI в обеих группах достоверно не изменялась

и статистически значимо не различалась между группами. В 1-й группе уровень TnI не изменился на этапе перевода из ОИТ, во 2-й группе – отмечено достоверное уменьшение показателя (p < 0,01).

Активность КФК-МВ на выходе из перфузии не изменялась в обеих группах, на этапе перевода в ОИТ – достоверно превышала исходную, перед переводом из ОИТ в 1-й группе – не изменилась, во 2-й группе – значительно уменьшилась.

Содержание NT-proBNP достоверно снижалось на каждом этапе исследования в обеих группах, на последнем этапе во 2-й группе оно было достоверно меньше, чем в 1-й группе.

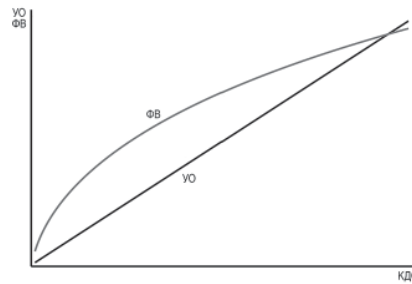
ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов, которым было показано АКШ, ишемическое повреждение миокарда обуславливало СН 2А стадии. Это повреждение неизбежно усугублялось во время операции с ИК, однако применение препаратов, обладающих положительным инотропным эффектом, прежде всего добутамина, позволило поддерживать состояние кровообращения в постперфузионном периоде. Введение сенсибитизатора кальция левосимендана

способствовало не только повышению инотропного эффекта добутина, но и снижало потребность в нем. Уже на этапе выхода из перфузии отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ, хотя увеличение УИ и СИ еще недостоверно. ФВ ЛЖ – отношение УИ к конечно-диастолическому объему ЛЖ, следует рассматривать как меру подчинения миокарда закону Франка–Старлинга, то есть под влиянием левосимендана повышалась сократимость миокарда. Незначительное повышение при этом УИ может свидетельствовать о некоторой диастолической дисфункции миокарда, вследствие чего не происходит достаточного наполнения ЛЖ. При одинаковом конечно-систолическом объеме (КСО) ЛЖ зависимость УО и ФВ ЛЖ от конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ имеет такой вид (см. рисунок).

То есть, УО линейно зависит от КДО, тогда как ФВ ЛЖ при низком КДО вначале увеличивается быстрее, чем УО, и только при увеличении КДО скорость увеличения ФВ ЛЖ уменьшается и становится меньше, чем скорость увеличения УО.

С момента перевода пациентов в ОИТ применение левосимендана способствовало достоверному уве-



Зависимость УО и ФВ ЛЖ от КДО при постоянном КСО.

личению всех изученных гемодинамических показателей.

Инотропный эффект левосимендана оказывал влияние и на показатели кислородного бюджета. Даже несмотря на уменьшение кислородной емкости крови на этапе выхода из перфузии, применение левосимендана позволило поддерживать доставку кислорода на исходном уровне. Поскольку на потребление тканями кислорода левосимендан существенного влияния, по нашим данным, не оказывал, коэффициент экстракции тканями кислорода, являющийся маркером гипоксии, был достоверно меньше, чем у пациентов, которым левосимендан не вводили. Положительное влияние левосимендана на состояние кислородного бюджета подтверждает динамика уровня лактата.

Влияние левосимендана на уровень МПМ отмечали только к моменту перевода больных из ОИТ, что, по-видимому, обусловлено тем, что это влияние косвенное, не вследствие устранения повреждения миокарда непосредственно, а в связи с улучшением кровообращения в миокарде.

Выводы

1. Сенситизатор кальция левосимендан повышает эффективность инотропной поддержки в постперфузионном периоде после АКШ у больных при ОКС, позволяя уменьшать дозу добутина, который может усугублять повреждение миокарда из-за увеличения его потребности в энергии.

2. Благодаря положительному влиянию на кровообращение при выполнении АКШ по поводу ОКС левосимендан улучшает кислородный бюджет в постперфузионном периоде даже при уменьшении кислородной емкости крови.

3. Влияние левосимендана на уровень МПМ замедлено и опосредовано улучшением коронарного кровообращения на фоне общей оптимизации гемодинамики.

REFERENCES

1. Bokerija LA, Skopin II, Nikitina TG, i dr. Otdaljonnye rezultaty posle hirurgicheskoj korrekcii aortalnogo stenozu i soputstvujushhej ishemicheskoj bolezni serdca. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2007;(2):12–6. [In Russian].
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787–847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104. Epub 2012 May 19. PMID: 22611136.
3. Eagle KA, Guyton RA. ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol. 2004;44:213–310.
4. Priebe H–J. Perioperative myocardial infarction – aetiology and prevention. Br J Anesth. 2005;95:3–19.
5. Steuer J, Granath F, de Faire U, et al. Increased risk of heart failure as a consequence of perioperative myocardial injury after coronary artery bypass grafting. Heart. 2005;91:754–8.
6. Chaitman BR. A review of the GUARDIAN trial results: Clinical implications and the significance of elevated perioperative CK–MB on 6–month survival. J Card Surg. 2003;18 suppl. 1:13–4.
7. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. Eur J Heart Failure. 2004;(6):261–8.
8. Gardner RS, Henderson G, McDonagh TA. The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: how relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones? J Heart and Lung Transplantation. 2005;24:303–9.
9. Ostrovskij OV, Tkachjova VV, Ostrovskaja VO. Laboratornye markjory povrezhdenija miokarda v sovremennoj kardiologii. Laboratorija. 2013;(2):31–7. [In Russian].
10. Kumar S. Dobutamine kills good hearts! Levosimendan may not. Intern J Cardiol. 2003;2(1):10–4.
11. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, Singer M. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Br J Anaesth. 2009;102(2):198–204.
12. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. J Biol Chem. 2001;276:9337–43.