

Энергетическая оценка влияния левосимендана на кислородный бюджет при экстренном аортокоронарном шунтировании у больных с острым коронарным синдромом

К. Г. Михневич², М. В. Хартанович¹, К. Ю. Шарлай², В. А. Науменко²

¹Институт сердца МЗ Украины, г. Киев,
²Харьковский национальный медицинский университет

Energetic estimation of impact of levosimendan on the oxygen budget while performance of an urgent aortocoronary shunting in patients, suffering an acute coronary syndrome

K. G. Mikhnevych², M. V. Khartanovych¹, K. Yu. Sharlai², V. A. Naumenko²

¹Institute of the Heart, Kiev,
²Kharkiv National Medical University

Реферат

Цель. Оценка эффективности левосимендана как инотропного препарата в периоперационном периоде при выполнении аортокоронарного шунтирования (АКШ) в экстренном порядке у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) на основе исследования энергетики кровообращения.

Материалы и методы. АКШ в экстренном порядке выполнено 80 пациентам с ОКС. В 1-й группе (40 больных) использовали локальный протокол анестезии и интенсивной терапии, больным 2-й группы (40) дополнительно вводили левосимендан. Фиксировали фракцию выброса (ФВ) левого желудочка, сердечный выброс (СВ), уровень лактата, доставку, потребление и потребность в добутаме. Рассчитывали предложенный энергетический индекс, отражающий степень удовлетворения тканей в кислороде.

Результаты. Левосимендан способствует более быстрому восстановлению СВ и транспорта кислорода без повышения энергозатрат, энергетический индекс при этом достоверно выше – $10,73 \pm 3,50$ по сравнению с $8,74 \pm 2,47$ ($p < 0,05$).

Выводы. Кальциевый сенситизатор левосимендан при экстренном АКШ у больных с ОКС способствует более быстрому восстановлению насосной функции миокарда и снижает потребность в добутаме. Применение левосимендана у больных с ОКС при выполнении экстренного АКШ позволяет повысить энергетическую эффективность транспорта кислорода и обеспечивает антигипоксический эффект.

Ключевые слова: левосимендан; острый коронарный синдром, аортокоронарное шунтирование, транспорт кислорода.

Abstract

Objective. To estimate levosimendan efficacy, as inotropic preparation, in perioperative period while performance of urgent aortocoronary shunting (ACSH) in the patients, suffering an acute coronary syndrome (ACS), basing on investigation of the blood circulation energetics.

Materials and methods. Urgent ACSH was conducted in 80 patients, suffering ACS. In the first group (40 patients) a local protocol of anesthesia and intensive therapy was applied, while in the second group (40) levosimendan was added. The left ventricle output fraction, the heart output, the lactate level, delivery, consumption and need in dobutamine were registered. The proposed energetic index, reflecting the tissues satisfaction degree was calculated.

Results. Levosimendan promotes more rapid restoration of the heart output and the oxygen transport without the energy consumption rising, while energetic index is trustworthily higher – 10.73 ± 3.50 , comparing with 8.74 ± 2.47 ($p < 0.05$).

Conclusion. The calcium sensitizer levosimendan in the urgent ACSH performance in patients, suffering ACS, promotes more rapid restoration of the myocardial pump function and lowers the need in dobutamine. Application of levosimendan in patients, suffering ACS, while performance of urgent ACSH, permits to enhance energetic efficacy of the oxygen transport and provides antihypoxic effect.

Keywords: levosimendan; acute coronary syndrome, aortocoronary shunting, transport of oxygen.

Любое критическое состояние так или иначе связано с нарушением транспорта кислорода, одним из звеньев которого является система кровообращения. Именно поэтому исследования, посвященные критическим состояниям, редко обходятся без изучения состояния гемодинамики. Это в полной мере касается и ОКС, требующего экстренного АКШ, выполняемого в условиях искусственного кровообращения [1]. У больных с ОКС уже имеется исходная первичная сердечная слабость, а опе-

рации с искусственным кровообращением, предполагающие кардиоплегическую остановку сердца, усугубляя существовавшую ранее ишемию миокарда, снижают его сократительную способность в еще большей степени [2, 3].

Основным способом восстановления и поддержания сократительной способности миокарда является использование β_1 -адреномиметиков, в частности добутамина. К сожалению, добутамин повышает потребность

миокарда в кислороде, что на фоне исходного состояния может усугубить острую сердечную недостаточность [4]. Такие кардиотоники, как кальциевые сенситизаторы, представителем которых является левосимендан, не обладают таким недостатком, поскольку механизм их действия обусловлен снижением порога чувствительности сократительных белков к концентрации кальция в кардиомиоците, в результате чего увеличение силы сокращения и эффективное расслабление миокарда не требуют дополнительной энергии [5, 6].

Цель исследования: оценка эффективности левосимендана как инотропного препарата в периоперационном периоде при выполнении АКШ в экстренном порядке у больных с ОКС на основе исследования энергетики кровообращения.

Материалы и методы исследования

Обследованы 80 пациентов с ОКС, которым было выполнено АКШ. Средний возраст больных – (57,2 ± 5,6) года. Обследованные больные разделены на 2 группы по 40 в каждой. В 1-й группе использовали локальный протокол анестезии и интенсивной терапии, принятый в Институте сердца МЗ Украины. Пациентам 2-й группы дополнительно вводили левосимендан по следующей 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 всех пациентов характеризовалось уровнем СН1–2А. Время от индукции в наркоз до перевода пациентов из операционной составляло в среднем (4,3 ± 1,1) ч.

Исследование проводили на следующих этапах: перед операцией; на выходе из перфузии; перевод в отделение интенсивной терапии (ОИТ); перевод из ОИТ. На всех этапах фиксировали ударный объем и СВ, ФВ левого желудочка, доставку, потребление и коэффициент экстракции кислорода, уровень лактата, а также необходимую для поддержания кровообращения дозу добутамина.

Рассчитывали разработанный нами энергетический индекс pI_{O_2} :

$$pI_{O_2} = 10^{-14} \frac{q \frac{p_{sc}}{R_{sc}} [K_G C_{Hb} S_{(a-v)O_2} + K_B (1 - Ht) p_{(a-v)O_2}]}{L},$$

где $q = 1,6 \times 10^{11}$ эрг/г – энергия, получаемая при полном окислении 1 г кислорода глюкозы; p_{sc} – градиент давления между аортой и внутригрудными венами (раз-

ница между средним артериальным и центральным венозным давлением) дин/см²; R_{sc} – общее периферическое сопротивление сосудов системного кровообращения, дин·с·см⁻⁵, $K_G = 1,91 \times 10^{-3}$ г/г – количество граммов кислорода, связываемых 1 г гемоглобина, C_{Hb} – концентрация гемоглобина, г/см³; $S_{(a-v)O_2}$ – артериовенозная разница в насыщении гемоглобина кислородом; $K_B = 3,33 \times 10^{-10}$ г/см³·(дин/см²) – масса растворяющегося кислорода в 1 см³ плазмы при его давлении в 1 дин/см²; Ht – гематокрит; $p_{(a-v)O_2}$ – артериовенозная разница в парциальном напряжении кислорода, дин/см²; L – концентрация лактата в крови, моль/см³. Выражение в квадратных скобках представляет собой артериовенозную разницу в содержании кислорода ($C_{(a-v)O_2}$ ·г/см³), дробь p_{sc}/R_{sc} равна сердечному выбросу (см³/с). Числитель всего выражения является скоростью доставки энергии, или потребляемой тканями мощностью (w, эрг/с). Коэффициент 10^{-14} введен для удобства.

Таким образом, предложенный нами энергетический индекс отражает степень соответствия количества потребленного тканями кислорода их потребности в нем. При средних нормальных показателях состояние кровообращения и кислородного бюджета pI_{O_2} имеет величину порядка 9,5 – 10 эрг·см³·моль⁻¹·с⁻¹.

Результаты

Насосная функция сердца. Показатели состояния кровообращения у обследованных пациентов до операции и на всех этапах исследования приведены в табл. 1. Значения ФВ и СВ, которые были у больных при поступлении, на выходе из перфузии на фоне инфузии добутамина достоверно возросли. Доза добутамина, необходимая для поддержания кровообращения, в 1-й группе была почти в три раза выше, чем во 2-й группе.

Перед переводом в ОИТ достоверное повышение ФВ и СВ продолжалось. Доза добутамина в 1-й группе была в 2,5 раза выше, чем во 2-й группе.

Перед переводом из ОИТ описанная тенденция повышения ФВ и СВ сохранялась.

Транспорт кислорода

Показатель $C_{(a-v)O_2}$, который был до операции у больных 1-й и 2-й групп, в дальнейшем снижался (табл. 2), однако на выходе из перфузии и перед переводом в ОИТ во 2-й группе он был достоверно ниже. Перед переводом из ОИТ различия между группами по этому показателю исчезли. Показатель W (для удобства выражен в Вт) перед операцией не имел достоверных различий между

Таблица 1. Показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики ($\bar{x} \pm m$)

Показатель	Группа больных	Этапы исследования			
		до операции	выход из перфузии	перевод в ОИТ	перевод из ОИТ
ФВ, %	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*
СВ, мл/с	1-я	78,8 ± 21,1	94,3 ± 17,1	100,9 ± 18,4	108,0 ± 9,1
	2-я	70,9 ± 23,3	98,5 ± 20,5	111,7 ± 19,9*	115,1 ± 17,7*
Доза добутамина, мкг/кг × мин	1-я	-	6,49 ± 2,33	5,25 ± 1,9	-
	2-я	-	2,32 ± 1,14*	2,01 ± 0,26*	-

Примечание. * - различия между группами достоверны ($p < 0,05$). То же в табл. 2.

Таблиця 2. Показатели транспорта кислорода и энергии ($\bar{x} \pm m$)

Показатель	Группа больных	Этапы исследования			
		до операции	выход из перфузии	перевод в ОИТ	перевод из ОИТ
$C_{(A-V)O_2}$, мг/мл	1-я	0,072 ± 0,010	0,062 ± 0,011	0,057 ± 0,011	0,050 ± 0,012
	2-я	0,074 ± 0,012	0,054 ± 0,009*	0,052 ± 0,008*	0,051 ± 0,010
W, Вт	1-я	87,9 ± 16,1	91,4 ± 15,7	89,4 ± 9	85,0 ± 19,3
	2-я	82,8 ± 19,8	84,1 ± 17,6*	91,8 ± 17,7	92,3 ± 18,9*
Содержание лактата, 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
pl_{O_2} , $(10^{-14}) \times \text{эрг} \times \text{мл} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$	1-я	6,11 ± 3,95	3,70 ± 1,08	3,65 ± 1,15	8,74 ± 2,47
	2-я	5,79 ± 4,13	4,00 ± 1,39	4,27 ± 1,64*	10,73 ± 3,50*

группами. На выходе из перфузии он повысился в обеих группах, но во 2-й группе был достоверно ниже. Перед переводом в ОИТ по этому показателю группы перестали различаться. Перед переводом из ОИТ он стал в 1-й группе ниже, а во 2-й сохранился почти на том же уровне.

Содержание лактата перед операцией в обеих группах было повышено в равной степени. На выходе из перфузии содержание лактата достоверно повышалось в обеих группах, но во 2-й группе оно было достоверно ниже. Перед переводом в ОИТ существенных изменений в этом показателе не произошло, а перед переводом из ОИТ уровень лактата в обеих группах нормализовался и был достоверно ниже исходного уровня.

Рассчитанный pl_{O_2} перед операцией в обеих группах был снижен почти в 2 раза. На следующем этапе исследования он понизился в ещё большей и равной в обеих группах степени. Перед переводом в ОИТ в 1-й группе этот показатель не изменился, во 2-й – повысился и был достоверно выше по сравнению с 1-й группой. Перед переводом из ОИТ произошло достоверное повышение энергетического индекса в обеих группах, но во 2-й группе оно было достоверно более выраженным.

Обсуждение

Полученные данные подтвердили, что левосимендан способствует достоверному повышению сократительной способности миокарда, что начинает проявляться уже на выходе из перфузии, когда достоверно повышается ФВ, а в дальнейшем – и СВ. При этом необходимая для поддержания кровообращения доза добутамина во 2-й группе была примерно в 3 раза ниже.

Под влиянием левосимендана артериовенозная разница по содержанию кислорода на выходе из перфузии и перед переводом в ОИТ во 2-й группе была достоверно ниже, при этом потребляемая тканями мощность и уровень лактата на выходе из перфузии также были достоверно ниже. Это можно расценить как энергосберегающий, или антигипоксический, эффект левосимендана, характеризующийся энергетическим индексом, ко-

торый во 2-й группе был выше. Перед переводом в ОИТ показатели потребляемой тканями мощности в обеих группах сравнивались, но уровень лактата при этом во 2-й группе был достоверно ниже, а энергетический индекс – достоверно выше, то есть ткани у больных 2-й группы адекватнее удовлетворяли свои потребности в кислороде. Те же различия сохранились и перед переводом из ОИТ. Таким образом, левосимендан не только повышает сократительную способность миокарда, но и имеет свойства антигипоксанта, которые еще нуждаются в дальнейшем изучении.

Выводы

1. Кальциевый сенситизатор левосимендан при АКШ в экстренном порядке у больных с ОКС способствует более быстрому восстановлению насосной функции миокарда и снижает потребность в добутаmine.

2. Применение кальциевого сенситизатора левосимендана у больных с ОКС при выполнении АКШ в экстренном порядке позволяет повысить энергетическую эффективность транспорта кислорода и обеспечивает антигипоксический эффект.

References

1. Eagle KA, Guyton RA. ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44 (5):e213–310. doi:10.1016 / j.jacc.2004.07.021
2. Priebe H-J. Perioperative myocardial infarction – aetiology and prevention. *Br J Anaesth.* 2005 Jul;95(1):3–19. doi:10.1093/bja/aei063. Epub 2005 Jan 21.
3. Steuer J, Granath F, de Faire U, Ekblom A, Ståhle E. Increased risk of heart failure as a consequence of perioperative myocardial injury after coronary artery bypass grafting. *Heart.* 2005 Jun; 91(6): 754–8. doi: 10.1136/hrt.2004.035048.
4. Kumar S. Dobutamine kills good hearts! Levosimendan may not. *Intern J Cardiol.* 2003;2(1):10–4.
5. 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. doi: 10.1093/bja/aen367.
6. 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. doi: 10.1074/jbc.M007484200.