

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2013
УДК 616.127 – 089.168: 617 – 089.5

Влияние севофлурана и пропофола на уровень кардиоспецифических ферментов при аорто-коронарном шунтировании

О.А.Лоскутов

Киевская городская клиническая больница «Киевский городской центр сердца»
(директор — член-корр. НАМН Украины, профессор Б.М.Тодуров)
Киев, Украина

Работа посвящена изучению влияния анестетиков (севофлурана и пропофола), используемых при проведении анестезиологического обеспечения пациентов с ишемической болезнью сердца, при выполнении им операций аорто-коронарного шунтирования, на послеоперационную динамику кардиоспецифических ферментов (МВ-КФК и ТнI).

В результате исследования было выявлено, что через 12 ч после окончания операции наблюдался рост значений МВ-КФК в обеих группах. Однако в группе с использованием пропофола, показатели данного фермента повышались в среднем на $45,9 \pm 3,2\%$ от исходных значений, что было в 1,4 раза выше по сравнению с аналогичными показателями в группе, где использовался севофлуран.

Значения ТнI в группе с применением севофлурана в среднем на $29,6 \pm 2,7\%$ были меньше относительно соответствующих значений этого фермента в группе пациентов, прооперированных в условиях пропофоловой анестезии.

Таким образом, при проведении анестезии севофлураном, определялся более значимый кардиопротекционный эффект по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом, что подтверждается динамикой кардиоспецифических ферментов в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: анестезия, ишемическая болезнь сердца, севофлуран, пропофол, гемодинамика, функциональное состояние сердца, кардиопротекция.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости населения Украины количество больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), к 2012 г.

достигло 6262351 человек [1]. При этом за последние годы отмечается рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которая в 2011 г. достигла 66,3% [2]. А количество умерших от ИБС к концу 2011 г. составляло 298674 человека [3]. Данный показатель является одним из самых высоких в мире.

По данным Американской ассоциации сердца, в США ишемическая болезнь сердца выявлена у более чем 7 млн человек [4], а около 28% пациентов, поступающих на оперативное лечение в стационары общего профиля, имеют кардиальные факторы риска [4]. Ежегодно в этой стране острый инфаркт миокарда (ИМ) случается у 1,5 млн человек и для 1/3 из них он заканчивается фатально [5].

Высокая частота инвалидизации при ИБС, а также сложности в лечении и реабилитации пациентов с ишемией миокарда приводят к огромным экономическим убыткам. В соответствии с данными V.L.Roger и соавт. (2011 г.), стоимость только первичной госпитализации по поводу ИМ колеблется в различных странах от 1605 до 9196 долларов США [4].

В связи с этим решение данной проблемы является одной из важнейших задач современной медицинской науки.

В настоящее время существует несколько путей в лечении ИБС: медикаментозная терапия, эфферентные методы терапии и хирургическое лечение, которое включает в себя баллонную дилатацию, стентирование коронарных артерий и операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ).

Наиболее эффективной и долговременной (в плане положительных отсроченных результатов) среди данных методик является АКШ [1, 4]. На сегодняшний день в Украине проводится около 394 кардиохирургических операций на 1 млн населения, что на конец 2011 г. со-

ставило 17997 оперативных вмешательств (при потребности около 35 тыс.) [1].

Проведение кардиохирургических операций у подобного контингента больных предполагает создание оптимальных условий для адекватного функционирования системной гемодинамики и поддержания функциональной способности миокарда на уровне, когда внешняя работа сердца по перекачиванию крови не превышает резервы коронарного кровотока.

Однако, несмотря на усовершенствование методик регуляции основных жизненно важных функций организма, при низких показателях госпитальной летальности (0,4-2,4%) [1] масштабы осложнений во время кардиохирургических операций у пациентов с ИБС остаются значительными. Так, по данным научных исследований, послеоперационные нарушения гемодинамики при операциях АКШ, которые проводятся в условиях искусственного кровообращения, могут достигать 70% случаев [6], а 30-дневная послеоперационная летальность — 5,9% [6]. Причем 12,8% прооперированных по поводу ИБС в течение первого месяца повторно госпитализируются в стационар с диагнозом сердечная недостаточность [6].

В этом отношении применение препаратов с минимальным негативным воздействием на функциональное состояние сердца и системную гемодинамику в целом остается весьма актуальным.

Реализация кардиопротективных эффектов анестезиологических препаратов могла бы обеспечить дополнительный инструмент в лечении и профилактике кардиальной дисфункции в периоперационном периоде.

Целью было изучить клиническое влияние севофлурана на динамику кардиоспецифических ферментов как маркеров отражающих

степень миокардиального ишемического повреждения, при проведении аорто-коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 54 пациента с ИБС, которым на базе Киевской городской клинической больницы «Киевский городской центр сердца» была выполнена операция АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Из исследования были исключены пациенты с сопутствующими факторами, которые бы могли повлиять на интерпретацию результатов проводимого исследования.

Все обследованные были разделены на две группы (табл. 1). В 1 группе больных анестезиологическое обеспечение проводилось с использованием внутривенной анестезии пропофолом. Анестезиологическое обеспечение пациентов 2 группы включало в себя анестезию севофлураном.

Фентанил, ардуан, пропофол и севофлуран в обеих группах использовались в стандартных дозировках.

Операции АКШ выполнялись в условиях ИК (производительность аппарата ИК составляла 2,2 л/мин./м²) и искусственной фибрилляции.

Кроме рутинной регистрации показателей клинического состояния пациентов, используемых при подобных операциях, целевое обследование включало определение уровня кардиоспецифических ферментов (миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и Тропонина I (ТnI).

ТАБЛИЦА 1

Характеристика обследованных пациентов (n+54)

Показатели		1 группа (n=21)	2 группа (n=33)
Возраст (г)		70,1±3,2	68,3±4,1
Пол	муж.	13 (61,9%)	19 (57,6%)
	жен.	8 (38,1%)	14 (42,4%)
ИМ в анамнезе		18 (85,7%)	29 (87,9%)
Класс по NYHA		3 (2,0-4,0)	3 (2,0-4,0)
Исходная фракция выброса (%)		38,7±1,2%	37,1±1,4%
Диабет		6 (28,6%)	12 (36,3%)*
Гипертензия		10 (47,6%)	15 (45,5%)

Примечание: * — p<0,05 между группами.

ТАБЛИЦА 2
Характеристика исследуемых параметров
в раннем постперфузионном периоде
у пациентов 1 и 2 групп (n=54)

Показатели	1 группа (n=21)	2 группа (n=33)
Длительность ИК (мин.)	57±2,7	63±3,1
Длительность анестезии (мин.)	246±21	258±19
Использование инотропной поддержки	19 (90,5%)	26 (78,8%)*
Ишемические изменения на ЭКГ**	3 (14,3%)	2 (6,1%)*
Нарушение ритма	1(4,8%)	1(3%)

Примечания: * – $p < 0,05$ между группами; ** – появление патологического зубца Q, снижение или подъем сегмента ST.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Достижение гипнотического эффекта на вводном наркозе у пациентов 1 группы сопровождалось снижением значений АДср. до $61,7 \pm 0,7$ мм рт.ст., что в среднем было на 38,9% меньше по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). У пациентов 2 группы определялось снижение значений АДср. до $67,3 \pm 0,4$ мм рт.ст., что в среднем на 25,5% было меньше по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Подобные изменения связаны с тем, что препараты, используемые для вводной анестезии, снижали тонус симпатической нервной системы, перераспределяли объем циркулирующей крови в емкостную сосудистую сеть, что способствовало уменьшению преднагрузки. В свою очередь, уменьшение наполнения желудочков сердца приводило к меньшему растяжению стенок как левого, так и правого желудочка и вследствие этого, согласно механизму Франка-Старлинга, уменьшало контрактильную способность миокарда.

Однако у пациентов 1 группы при вводном наркозе пропофолом отмечались более выраженные гемодинамические сдвиги по сравнению с пациентами 2 группы ($p < 0,01$), у которых

индукция в анестезию проводилась севофлураном. Данное обстоятельство вызывало необходимость увеличения скорости внутривенной инфузии или применения вазоактивных и/или адреномиметических препаратов в 1 группе больных. У обследованных 2 группы вышеописанные гемодинамические изменения, как правило, не требовали фармакологической коррекции, а приходили к исходным значениям в течение $1,5 \pm 0,3$ мин. при уменьшении концентрации подаваемого анестетика до минимальной гипнотической дозы.

Во время проведения ИК и в раннем постперфузионном периоде показатели кровообращения у всех обследованных больных соответствовали гемодинамическому профилю оперируемой патологии.

Как в 1-й, так и во 2 группе показатели кислотно-основного и газового состава крови были удовлетворительными, отсутствовал метаболический или дыхательный ацидоз, достоверных групповых отличий не наблюдалось ($p > 0,05$).

Характеристика основных исследуемых параметров в раннем постперфузионном периоде у пациентов I и II группы представлена в табл. 2.

Как свидетельствуют показатели, приведенные в табл. 2, группа пациентов, оперируемых в условиях пропофоловой анестезии (I группа), имела большую склонность к возникновению ишемических изменений на ЭКГ в раннем постперфузионном периоде, что требовало большего процента использования инотропной поддержки по сравнению с группой пациентов, оперируемых в условиях анестезии севофлураном (2 группа).

Для изучения переживаемости миокардом ишемических событий в период выключения сердца из системного кровотока в раннем послеоперационном периоде была исследована динамика изменений значений кардиоспецифических ферментов МВ-КФК и ТнI как маркеров, отражающих степень миокардиального ишемического повреждения (табл. 3, 4).

Согласно значениям, приведенным в табл. 3, через 12 ч после окончания операции наблю-

ТАБЛИЦА 3
Динамика средних значений МВ-КФК в исследуемых группах (n=54)

Группы	исходн.	8-12 ч	24-28 ч	36-40 ч
	Значения МВ-КФК (ммоль/л)			
1 группа (n=21)	0,39±0,02	0,66±0,02*	0,57±0,01*	0,48±0,01*
2 группа (n=33)	0,4±0,01	0,49±0,01	0,46±0,02	0,4±0,02

Примечание: * – $p < 0,05$ между группами.

ТАБЛИЦА 4

Динамика средних значений ТнІ в исследуемых группах (n=54)

Группы	исходн.	8-10 ч	12-15 ч	22- 24 ч
	Значения ТнІ (нг/мл)			
1 группа (n=21)	1,46±0,01	2,7±0,2*	2,3±0,1*	2,1±0,08*
2 группа (n=33)	1,47±0,01	1,9±0,09	1,6±0,01	1,5±0,09

Примечание: * – $p < 0,05$ между группами.

дался рост значений МВ-КФК в обеих группах. Однако в 1 группе пациентов показатели данного кардиоспецифичного фермента повышались в среднем на $45,9 \pm 3,2\%$ от исходных значений, что было в 1,4 раза выше по сравнению с аналогичными показателями у пациентов 2 группы (табл. 3). И если во 2 группе больных к 36 ч после операции происходило уменьшение значений МВ-КФК практически до исходного уровня ($p > 0,05$), то у пациентов 1 группы этот показатель превышал исходные дооперационные значения в среднем на $18,7 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) (табл. 3).

Сходная динамика была получена и при исследовании показателей ТнІ (табл. 4). Так, в 1 группе обследованных определялось повышение значений ТнІ до $2,7 \pm 0,2$ нг/мл, тогда как во 2 группе данный показатель составлял $1,9 \pm 0,09$ нг/мл, что в среднем на $29,6 \pm 2,7\%$ было меньше относительно соответствующих значений этого фермента в группе пациентов, оперированных в условиях пропофоловой анестезии ($p < 0,05$) (табл. 4). К концу первых послеоперационных суток мы не наблюдали достоверных отличий ($p > 0,05$) между исходными показателями ТнІ и значениями данного фермента через 22-24 ч после операции у пациентов 2 группы (табл. 4). Тогда как у обследованных 1 группы показатели ТнІ были повышены в среднем на $30,5 \pm 3,8\%$ по сравнению с исходными значениями (табл. 4).

Учитывая, что исследуемые группы не отличались по виду оперируемой патологии, методике хирургической коррекции порока, времени выключения сердца из системного кровотока, а отличие групп было обусловлено только видом используемого гипнотика, можно говорить о более значимом кардиопротекционном эффекте севофлурана по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом.

По литературным данным, в развитии кардиопротекторного эффекта севофлурана большая роль принадлежит митохондриальным калий-АТФ чувствительным каналам [7].

Механизм preconditionирования миокарда, который запускается при использовании се-

вофлурана, опосредован через сарколемальные рецепторы, которые по большей части связаны с воздействием на G-protein клеточной мембраны. G-protein является звеном передачи стимула от мембранных рецепторов к фосфолипазам С и D. В свою очередь, активация фосфолипаз С и D приводит к производству диацилглицерола, который активизирует различные формы протеинкиназы С (ПК-С). Активация ПК-С вызывает активацию сарколемальных и митохондриальных калий-АТФ чувствительных каналов, в результате чего ингибируется поток кальция через каналы L-типа, в результате чего уменьшается внутриклеточная перегрузка кальцием в процессе ишемии, что ведет к сохранению АТФ и уменьшению размеров инфарктной зоны [7].

К тому же севофлуран является мощным коронарным вазодилататором. Его сосудорасширяющий эффект реализуется не только за счет снижения внутриклеточной концентрации ионов кальция, но и через активацию «эндотелиального расслабляющего фактора», т.е. системы оксид азота-гуанилатциклаза-циклического гуанозинмонофосфата. Снижение сопротивления коронарного русла происходит на уровне артериол, тогда как тонус эпикардиальных артерий практически не меняется.

Кардиопротективные эффекты севофлурана уменьшающие ишемические повреждения миокардиоцитов, сохраняются даже тогда, когда его подача прекращена за 30 мин. перед длительной окклюзией коронарной артерии. Это указывает, что данный газовый анестетик обладает способностью вызывать «острую фазу памяти», которая наблюдается при ишемическом preconditionировании [7].

Таким образом, использование севофлурана, в схеме анестезиологического обеспечения позволяет обеспечить дополнительные условия в профилактике миокардиальной дисфункции и противоишемическую защиту миокарда как в интраоперационном периоде, так и после окончания операции.

ВЫВОДЫ

1. При анестезии севофлураном определялся более значимый кардиопротекционный эффект по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом, что подтверждается динамикой кардиоспецифических ферментов в раннем послеоперационном периоде.

2. Реализация клинических эффектов пре-кондиционирования, которые активируются при анестезии севофлураном, может обеспечить дополнительные условия в лечении и профилактике миокардиальной дисфункции как в периоперационном, так и в раннем послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна служба статистики України. Охорона здоров'я. Захворюваність населення (1990-2011) [Електронний ресурс]. — 2012. — Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/> — Название с экрана.
2. Коваленко В.М. Інноваційні наукові технології в кардіології / В.М.Коваленко // Журнал НАМН України. — 2011. — Т. 17, №1. — С. 7-10.
3. Устинов А.В. Кардиохирургия и интервенционная кардиология: проблемы и перспективы развития / А.В.Устинов // Український медичний часопис. — 2012. — №1 (87). — С.8-10.
4. Characteristics and baseline clinical predictors of future fatal versus nonfatal coronary heart disease events in older adults: the Cardiovascular Health Study / C.A.Pearce, C.D.Furberg, E.S.O'Meara [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113, №18. — P. 2177-2185.
5. Coronary artery bypass grafting: 30-day operative morbidity analysis in 1046 patients / N.R.Alwaqfi, Y.S.Khader, K.S.Ibrahim [et al.] // J. Clin. Med. Res. — 2012. — Vol. 4, №4. — P. 267-273.
6. Heart disease and stroke statistics -2011 update: A report from the american heart / V.L.Roger, A.S.Go, D.M.Lloyd-Jones [et al.] // Circulation. — 2011. — Vol. 123. — P. 18-209.
7. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics / K.Tanaka, L.M.Ludwig, J.R.Kersten [et al.] // Anesthesiology. — 2004. — Vol. 100, №3. — P. 707-721.

О.А.Лоскутов. Вплив севофлурану й пропофолу на рівень кардіоспецифічних ферментів при аорто-коронарному шунтуванні. Київ, Україна.

Ключові слова: анестезія, ішемічна хвороба серця, севофлуран, пропофол, гемодинаміка, функціональний стан серця, кардіопротекція.

Робота присвячена вивченню впливу анестетиків (севофлурану й пропофолу), використаних при проведенні анестезіологічного забезпечення

пацієнтів з ішемічною хворобою серця, при виконанні їм операцій аорто-коронарного шунтування, на післяопераційну динаміку кардіоспецифічних ферментів (МВ-КФК і ТнІ).

У результаті дослідження було виявлено, що через 12 год. після закінчення операції спостерігався ріст значень МВ-КФК в обох групах. Однак у групі з використанням пропофолу показники даного ферменту підвищувалися в середньому на $45,9 \pm 3,2\%$ від вихідних значень, що було в 1,4 рази вище у порівнянні з аналогічними показниками у групі, де використовувався севофлуран.

Значення ТнІ у групі із застосуванням севофлурану в середньому на $29,6 \pm 2,7\%$ були менше щодо відповідних значень цього ферменту в групі пацієнтів, прооперованих в умовах пропофолової анестезії.

Таким чином, при проведенні анестезії севофлураном визначався більш значимий кардіопротекційний ефект, у порівнянні з внутрішньовенною анестезією пропофолом, що підтверджується динамікою кардіоспецифічних ферментів у ранньому післяопераційному періоді.

О.А.Loskutov. The effects of sevoflurane and propofol on levels of cardiac enzymes in coronary artery bypass grafting. Kyiv, Ukraine.

Key words: anaesthesia, ischemia, sevoflurane, propofol, hemodynamics, cardiac output, cardioprotection.

Is a study of the influence of anaesthetics (sevoflurane and propofol), used during the anaesthetic management of patients with coronary heart disease, in the execution of operations of aorto-coronary bypass surgery on postoperative dynamics of cardiac enzymes (CK-MB and TnI).

The study found that at 12 hours after the operation, there was an increase CK-MB values in both groups. However, in the group with propofol, the indicators of this enzyme increases on average by $45,9 \pm 3,2\%$ from baseline, which was 1,4 times higher compared with those in the group that used sevoflurane.

TnI values in the group with the use of sevoflurane on average $29,6 \pm 2,7\%$ were smaller relative to the corresponding values of this enzyme in the group of patients who had surgery in propofol anaesthesia.

Thus, during anaesthesia with sevoflurane was determined more significant cardioprotective effect than the intravenous anaesthesia with propofol, which is confirmed by the dynamics of cardiac enzymes in the early postoperative period.

Надійшла до редакції 06.11.2012 р.