

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА СЕВОФЛУРАНА

УДК 616.12:615.22

Поступила 6.06.2011 г.



В.В. Пичугин, д.м.н., профессор кафедры хирургии ФОИС¹; врач-анестезиолог²;
Лекванти Ритту, аспирант кафедры хирургии ФОИС¹;
В.М. Бобер, к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации²;
К.В. Крылов, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог²;
Е.И. Яковлева, к.б.н., старший научный сотрудник ЦНИЛ НИИ ПФМ¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Специализированная кардиохирургическая клиническая больница, Н. Новгород

Цель исследования — проведение комплексной клинической, функциональной, морфологической и биохимической оценки кардиопротекторного эффекта метода низкотоочной анестезии на основе севофлурана.

Материалы и методы. Проведен ретро- и проспективный анализ клинических исследований 815 больных, перенесших операции на сердце с искусственным кровообращением. Все пациенты в зависимости от применяемого анестетика были разделены на две группы: в одной группе (370 больных) в качестве основного анестетика использовали севофлуран, в группе сравнения (445 пациентов) — пропофол.

Результаты. Установлено, что севофлуран способствует благоприятному типу восстановления сердечной деятельности после ишемии, снижает частоту острой послеоперационной сердечной недостаточности, обеспечивает более высокие показатели сократительной функции миокарда на этапах постперфузионного периода, уменьшает потребление кислорода периферическими тканями, способствует более адекватной микроциркуляции в миокарде и лучше сохраняет ультраструктуру кардиомиоцитов. Это позволяет сделать вывод о выраженном кардиопротекторном действии севофлурана.

Ключевые слова: севофлуран, кардиопротекторный эффект, метод низкотоочной анестезии.

English

Integrated assessment of cardioprotective effect of Sevoflurane

V.V. Pichugin, D.Med.Sc., Professor, the Department of Surgery, FOA¹; Anesthesiologist²;
Lekvanti Rittu, Postgraduate, the Department of Surgery, FOA¹;
V.M. Bober, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care²;
K.V. Krylov, PhD, Anesthesiologist and Resuscitator²;
E.I. Yakovleva, PhD, Senior Research Worker, SRI CSRL of the APM¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

²Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to give integrated (clinical, functional, morphological and biochemical) assessment of cardioprotective effect of low-flow anesthesia based on Sevoflurane.

Materials and Methods. There was carried out retro- and prospective analysis of clinical studies of 815 patients who underwent heart surgeries with extracorporeal circulation. All the patients were divided into two groups according to the anesthetic used: 370 patients of first group were given Sevoflurane as the main anesthetic, and Propofol was used in the control group (445 patients).

Results. Sevoflurane has been stated to contribute to favourable cardiac resuscitation after ischemia, reduce the incidence of acute post-operative failure, provide higher values of myocardial contractive function in the post-perfusion period, decrease oxygen consumption by peripheral tissues, and facilitate more adequate microcirculation in myocardium and maintain the ultrastructure of cardiomyocytes. It enables to conclude about a marked cardioprotective effect of Sevoflurane.

Key words: Sevoflurane, cardioprotective effect, low-flow anesthesia technique.

Для контактов: Лекванти Ритту, тел. моб. +7 910-893-59-19; e-mail: sunita_ri2@yahoo.com

В последние два десятилетия возросло количество исследований, посвященных кардиопротекторным свойствам ингаляционных анестетиков [1]. Показано, что севофлуран обладает прямым защитным действием через механизмы ишемического (анестетического) прекодиционирования. Анестетическое прекодиционирование относят к феномену воздействия ингаляционного анестетика до эпизода ишемии. Кроме того, севофлуран снижает уровень системной воспалительной реакции и тем самым способствует уменьшению реперфузионных повреждений (посткодиционирование). Есть данные, свидетельствующие о протекторном действии севофлурана и во время ишемии миокарда [1–3]. Установлено, что ингаляционные анестетики уменьшают потребность миокарда в кислороде в период острой ишемии. Нельзя исключить и прямое антиишемическое действие ингаляционных анестетиков [4].

Улучшение защиты миокарда во время анестезии с использованием севофлурана проявляется уменьшением размера инфаркта миокарда и увеличением сократительной функции сердца и сердечного выброса, а также снижением высвобождения свободных радикалов при реперфузии.

Однако при огромном количестве экспериментальных исследований кардиопротективных свойств севофлурана данных о его клинической оценке недостаточно [5–10]. В связи с этим комплексная оценка кардиопротекторного эффекта севофлурана при операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК) представляет значительный интерес.

Цель исследования — проведение комплексной клинической, функциональной, морфологической и биохимической оценки кардиопротекторного эффекта метода низкпоточной анестезии на основе севофлурана.

Материалы и методы. Проведен ретро- и проспективный анализ клинических исследований 815 больных, перенесших операцию на открытом сердце с января 2006 по октябрь 2010 г. Операции по поводу ИБС были выполнены 452 больным, приобретенных пороков сердца — 363 больным. Среди больных было 626 мужчин и 189 женщин. Возраст больных — от 15 до 73 лет, средний возраст составил $52,1 \pm 0,3$ года. Среди больных с ИБС 419 человек (92,7%) относились к III функциональному классу и 33 (7,3%) — к IV классу ССС. Среди пациентов с клапанной патологией 327 человек (90,1%) относились к III функциональному классу, 36 (9,9%) — к IV функциональному классу NYHA. Аортокоронарное шунтирование было проведено 452 пациентам (55,5% случаев), протезирование митрального клапана — 176 (21,6%), протезирование аортального клапана — 123 (15,1%), протезирование трехстворчатого клапана — 18 (2,2%), протезирование митрального и аортального клапанов — 40 больным (4,9%). Протезирование митрального и аортального клапанов и пластика трехстворчатого клапана были выполнены 6 больным (0,74%). Среднее время ИК составляло $80,64 \pm 1,04$ мин у больных ИБС и $72,17 \pm 1,22$ мин у пациентов с клапанными пороками сердца. Среднее время пережатия аорты — $57,25 \pm 1,16$ мин и $56,50 \pm 1,01$ мин соответственно.

Все пациенты в зависимости от применяемого анестетика были разделены на две группы. В 1-й группе ($n=370$) в качестве основного анестетика использовали севофлуран, во 2-й группе, группе сравнения ($n=445$) — пропофол.

Все пациенты получали стандартную премедикацию диазепамом (0,15 мг/кг) внутримышечно за 30 мин до операции. Во 2-й группе вводную анестезию осуществляли путем введения комбинации диазепама (0,2–0,3 мг/кг) с пропофолом (2 мг/кг). Поддержание анестезии на всех этапах операции выполняли с помощью тотальной внутривенной анестезии (пропофол — 2–3 мг/кг/ч и фентанил — 3–5 мкг/кг/ч). В 1-й группе у ряда больных для анестезии применялась ингаляция севофлурана через лицевую маску. У части больных использовали внутривенную индукцию диазепамом (0,2–0,3 мг/кг) и пропофолом (2 мг/кг). Поддержание анестезии в доперфузионном периоде осуществляли с помощью ингаляции севофлурана (1–4 об.%) у всех больных, с началом ИК концентрацию севофлурана повышали до 4–5 об.% до момента пережатия аорты. На травматичных этапах операции болюсно вводили фентанил 50–100 мкг. Миоплегию поддерживали Ардуаном в дозе 0,05 мг/кг. Искусственное кровообращение проводили в нормотермическом режиме с использованием аппаратов Stockert (Германия) и одноразовых мембранных оксигенаторов Vision или Vital (ф. Sorin Group, Италия). Для защиты миокарда применяли кристаллоидную кардиopleгию Консолом или Кустадиолом у равного количества больных обеих групп.

Для проведения комплексной сравнительной оценки использовали клинические критерии (характер восстановления сердечной деятельности после кардиopleгии, частоту развития постишемических нарушений сердечного ритма, частоту развития послеоперационной острой сердечной недостаточности (ОСН), госпитальную летальность в ближайшем послеоперационном периоде), функциональные критерии (показатели центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда на этапах операции), биохимические критерии (показатели кислородтранспортной функции крови (КТФК) на этапах операции), морфологические критерии (ультраструктуру миокарда правого предсердия перед пережатием аорты).

Неинвазивная диагностика параметров центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда осуществлялась с помощью монитора Nemasonic 100. Показатели — сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), ускорение кровотока в аорте (Асс) и пиковую скорость кровотока (ПСК), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) — регистрировали на следующих этапах: в начале операции (I этап), после стернотомии и разведения грудины (II этап), перед началом ИК (III этап), после завершения ИК (IV этап) и в конце операции (V этап).

Показатели КТФК (артериовенозную разницу по кислороду (AVO_2), транспорт кислорода (TKO_2), потребление кислорода (VO_2) и коэффициент тканевой экстракции кислорода ($KTЭO_2$)) рассчитывали в на-

чале операции (I этап), перед началом ИК (II этап) и в конце операции (III этап).

Для оценки изменений ультраструктуры миокарда брали биоптаты правого предсердия непосредственно перед началом ИК. Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты, обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации и заливкой в эпоксидные смолы смеси Аралдит и Эпон-812. Ультратонкие срезы готовились на ультрамикротоме Ultracut ф. Reichert-jung (Австрия). Полученные препараты просматривались и фотографировались на трансмиссионном электронном микроскопе Morgagni 268D ф. FEI (США). Морфометрию проводили с использованием программы AnalySIS.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Вычисляли среднюю арифметическую выборочной совокупности (M), стандартное отклонение (s), ошибку средней арифметической (m) и критерий Стьюдента). Значения показателей представлены в виде $M \pm m$. Уровень статистической значимости (p) определяли по доверительному коэффициенту и числу степеней свободы по таблице. Различие результатов считалось статистически значимым при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При оценке характера восстановления сердечной деятельности после кардиоплегии (табл. 1) к благоприятному типу восстановления были отнесены самостоятельное восстановление сердечных сокращений или после однократной дефибрилляции сердца. Отмечена статистически значимая разница в числе случаев благоприятного восстановления у больных обеих групп. Так, благоприятный тип восстановления был зарегистрирован у 93,5% пациентов основной группы и лишь у 80,7% — группы сравнения.

Сравнение частоты развития атриовентрикулярных блокад в восстановительном периоде, частоты разви-

тия послеоперационной ОСН, госпитальной летальности и смертности от ОСН (табл. 2) показало, что статистически значимые различия между группами имеются только по частоте развития послеоперационной ОСН. Это косвенно подтверждает лучшую сохранность миокарда в основной группе больных.

Анализ показателей сократительной функции миокарда на этапах операции (табл. 3) демонстрирует отсутствие статистически значимых изменений их на этапах доперфузионного периода в обеих группах пациентов, хотя общая тенденция изменения этих показателей в группе сравнения отражает определенную депрессию кардиогемодинамики. Так, отмечено снижение СИ на 13,5% от исходных значений (с $2,51 \pm 0,18$ до $2,17 \pm 0,18$ л/мин/м²), УИ — на 15,5% (с $38,00 \pm 2,85$ до $32,10 \pm 2,84$), с возрастанием ОПСС на 5,3% (с $1953,40 \pm 271,51$ до $2055,60 \pm 228,04$). Напротив, в основной группе пациентов изменения показателей сократительной функции миокарда демонстрировали стабильность в доперфузионном периоде. Так, СИ (исходный — $2,26 \pm 0,55$, перед ИК — $2,33 \pm 0,58$ л/мин/м²), УИ (исходный — $36,41 \pm 2,48$, перед ИК — $35,00 \pm 2,50$) и ОПСС ($1578,16 \pm 174,60$ в начале операции и $1583,50 \pm 222,14$ — перед ИК) статистически значимо не отличались от исходных параметров. Течение восстановительного и постперфузионного периодов отличалось статистически значимо более высокими показателями УИ (на 21,5%), ускорения (на 47,3%) и ПСК (на 26,0%) на фоне более низкого ОПСС ($1303,57 \pm 161,41$ в группе сравнения и $1054,83 \pm 81,02$ — в основной группе). К концу операции были отмечены статистически значимо более высокие показатели ускорения (на 47,3%) и ПСК (на 15,5%).

Таким образом, при исследовании сократительной функции миокарда выявлено отсутствие статистически значимых ее изменений в доперфузионном периоде в обеих группах больных, что отражает отсутствие серьезного кардиодепрессивного эффекта в случае при-

менения как пропофола, так и севофлурана. В то же время статистически значимо более высокие показатели сократительной функции миокарда на этапах постперфузионного периода в основной группе больных несомненно отражают большую сохранность кардиомиоцитов, что косвенно свидетельствует об улучшенной кардиопротекции в группе с использованием севофлурана.

При оценке изменения КТФК на этапах операции у больных обеих групп (табл. 4) не отмечено достоверных отличий ни по транспорту, ни по потреблению кислорода на всех этапах операции. В то же время КТЭО₂ к моменту начала ИК в группе сравнения возрастал на 18,3% (с $23,79 \pm 3,71$ до $28,15 \pm 3,17$), в основной же группе снижался на 8,2% (с $23,33 \pm 3,31$ до $21,43 \pm 2,52$) и был статистически зна-

Таблица 1

Характер восстановления сердечной деятельности после кардиоплегии, абс. число/%

Характер восстановления	Севофлуран (n=370)	Пропофол (n=445)	p
Самостоятельное	260/70,3	219/49,2	<0,0001
После однократной ЭДС	86/23,2	140/31,5	0,011
После многократной ЭДС	24/6,5	86/19,3	

Здесь: ЭДС — электрическая дефибрилляция сердца.

Таблица 2

Клиническое течение постперфузионного и раннего послеоперационного периодов, абс. число/%

Показатель	Севофлуран (n=370)	Пропофол (n=445)	p
Частота атриовентрикулярных блокад	13/3,51	23/5,17	0,3285
Частота развития ОСН	12/3,24	48/10,78	0,0001*
Госпитальная летальность	6/1,62	17/3,82	0,0937
Смертность от ОСН	3/0,8	9/2,02	0,2501

Таблица 3

Изменения показателей сократительной функции миокарда на этапах анестезии у больных обеих групп (M±m)

Этап	Группа	СИ	УИ	Асс	ПСК	ОПСС
1-й	Основная	2,26±0,55	36,41±2,48	11,03±1,83	54,41±6,31	1578,16±174,60
	Сравнения	2,51±0,18	38,00±2,85	11,58±1,57	57,80±9,41	1953,40±271,51
2-й	Основная	2,28±0,43	37,66±1,75	10,36±1,27	56,91±6,70	1616,50±156,10
	Сравнения	2,48±0,14	36,30±2,68	10,60±1,34	52,50±6,29	1753,30±153,62
3-й	Основная	2,33±0,58	35,00±2,50	15,29±3,17	63,16±7,35	1583,5±222,14
	Сравнения	2,17±0,18	32,10±2,84	13,01±1,89	53,90±6,62	2055,60±228,04
4-й	Основная	3,45±0,96	45,58±2,42*	19,74±1,78*	76,83±3,61*	1054,83±81,02
	Сравнения	2,79±0,22	37,50±2,98	13,40±1,63	61,00±3,49	1303,57±161,41
5-й	Основная	3,61±0,93	44,83±3,26	19,85±2,39*	80,16±3,62*	993,91±116,80
	Сравнения	2,93±0,20	39,30±3,42	13,47±2,11	69,40±3,57	1480,50±176,50

* — статистически значимая разница значений ($p \leq 0,05$) с аналогичным показателем на данном этапе в группе сравнения.

Таблица 4

Изменения кислородтранспортной функции крови на этапах операции у больных обеих групп (M±m)

Этап	Группа	АВО ₂	ТКО ₂	VO ₂	КТЭО ₂
1-й	Основная	4,19±1,39	866,43±196,80	201,66±48,48	23,33±3,31
	Сравнения	4,43±1,15	877,15±284,91	200,28±52,55	23,79±3,71
2-й	Основная	4,09±0,89	887,57±266,80	185,93±62,40	21,43±2,52*
	Сравнения	5,26±1,45	795,13±320,96	215,78±92,24	28,15±3,17
3-й	Основная	2,63±1,17	969,48±375,48	176,19±79,81	19,53±2,55*
	Сравнения	3,27±1,14	723,37±227,69	164,20±39,88	26,75±2,47

* — статистически значимая разница значений ($p \leq 0,05$) на аналогичном этапе с данными в группе сравнения.

чимо ниже аналогичного показателя во 2-й группе. Характер данных изменений сохранился и к концу операции, когда КТЭО₂ продолжал снижаться и был ниже исходного показателя на 16,3%, а также статистически значимо более низким, чем в группе сравнения. Такой характер изменений характеризует снижение потребления кислорода периферическими тканями, что, возможно, отражает общий цитопротекторный эффект севофлурана.

Проведенное исследование ультраструктурных изменений миокарда позволило выявить характерные их особенности в зависимости от воздействия анестетика (рис. 1–3). При анестезии пропофолом (рис. 1, а; 2, а; 3, а) в большей части капилляров наблюдался осмиофильный аморфный материал, пузыри, часть капилляров имели суженный просвет. Эндотелий капилляров везикулярный, митохондрии эндотелия — с нарушением структуры и образованием микровыростков. Базальный слой — набухший. Кардиомиоциты в состоянии незначительного сокращения (в среднем до 1,37 мкм), участки неравномерного сокращения, пересокращения и дилатации с лизисом миофибрилл встречаются в единичных наблюдениях. Ядра кардиомиоцитов в большинстве своем содержат эухроматин, отмечают небольшие инвагинации кариолеммы, в отдельных наблюдениях ядра находятся на периферии клетки. Митохондрии кардиомиоцитов — многочисленные, ге-

терогенные, мелкие, с плотным матриксом (0,23 мкм²). В саркоплазме отмечено очаговое нарушение ультраструктуры в зоне перикариона, присутствуют гранулы липофусцина, много гранул гликогена, наблюдается секвестрация гликогена. Сарколемма на большом протяжении сохранена.

При анестезии севофлураном в большей части капилляров отмечены наличие осмиофильного аморфного материала, умеренная агрегация эритроцитов. Эндотелий капилляров — везикулярный. У кардиомиоцитов обнаружено незначительное сокращение (1,54 мкм), отсутствие участков лизиса миофибрилл. Ядра кардиомиоцитов в большинстве содержат эухроматин и имеют небольшие инвагинации кариолеммы вследствие сокращения кардиомиоцита. Митохондрии кардиомиоцитов — многочисленные, гетерогенные, мелкие (0,16 мкм²), в своем большинстве с плотным матриксом. В саркоплазме отсутствуют ультраструктурные изменения, много секреторных гранул, имеются гранулы липофусцина, отмечается большое количество цитогранул гликогена. Сарколемма на большом протяжении сохранена.

Таким образом, электронно-микроскопический анализ миокарда выявил нарушение микроциркуляции и субклеточной структуры миокарда у больных в случае применения пропофола. Севофлуран способствовал более адекватной микроциркуляции (широкие просве-

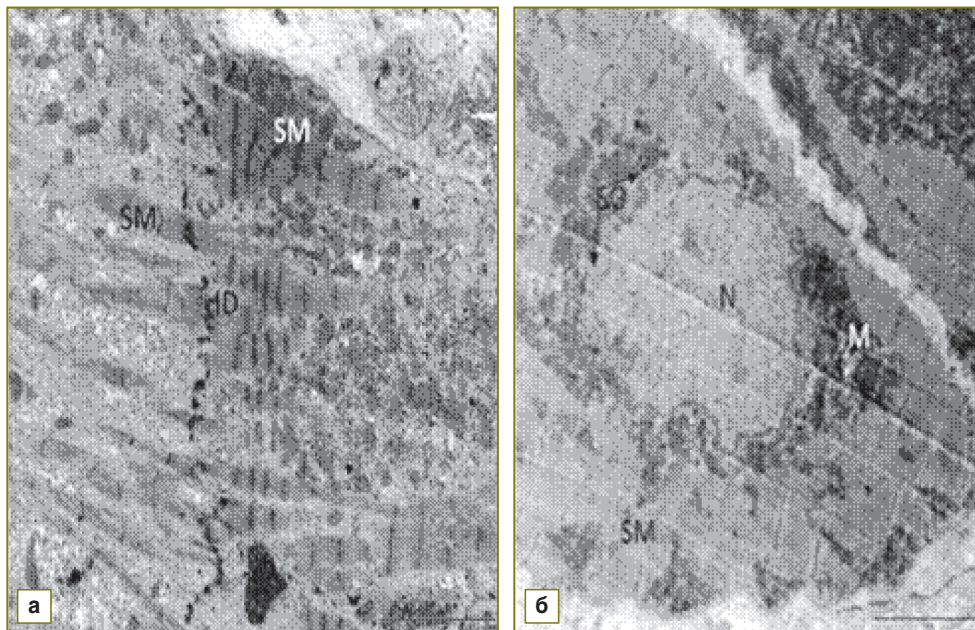


Рис. 1. Ультраструктура секреторного кардиомиоцита пациента: *а* — в условиях анестезии пропофолом: неравномерное сокращение кардиомиоцитов; левый кардиомиоцит находится в состоянии дилатации, правый — в состоянии пересокращения; *б* — в условиях анестезии севофлураном: активно-секретирующий кардиомиоцит; ядро содержит эухроматин

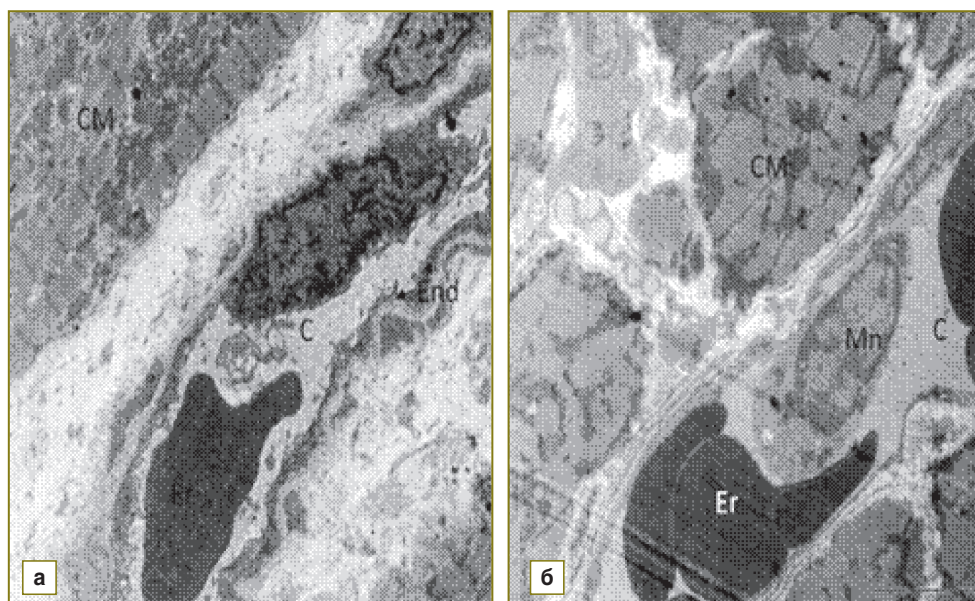


Рис. 2. Структура капилляра: *а* — в условиях анестезии пропофолом: в просвете капилляра видны эритроцит с нечетко контурируемой мембраной, средне-дисперсный осмиофильный материал, микроклазмотоз; около эритроцита обнаружены пузырьки; эндотелий капилляра с многочисленными выростами; *б* — в условиях анестезии севофлураном: в просвете капилляра тонко-дисперсный осмиофильный материал, микроагрегаты эритроцитов и моноцит

ты капилляров, состояние крови в сосудах и эндотелия) и сохранению ультраструктуры кардиомиоцитов (равномерное незначительное сокращение саркомеров, активные ядра).

В результате проведенного комплексного сравнительного исследования установлено, что севофлуран способствует благоприятному типу восстановления

сердечной деятельности после ишемии (выявлена статистически значимая разница у больных обеих исследуемых групп); достоверно снижает частоту развития послеоперационной ОЧН, обеспечивает более высокие показатели сократительной функции миокарда на этапах постперфузионного периода и снижает потребление кислорода периферическими тканями; способст-

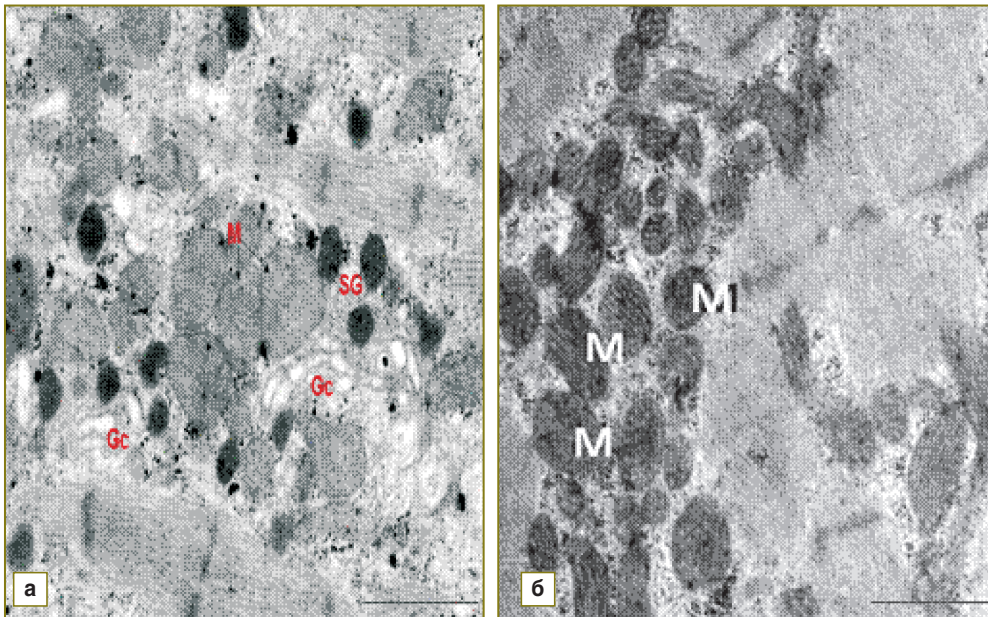


Рис. 3. Митохондрии кардиомиоцита: *а* — в условиях анестезии пропофолом: митохондрии гетерогенные с сохраненным матриксом и частичной фрагментацией крист; *б* — в условиях анестезии севофлураном: митохондрии — гетерогенные, с плотным матриксом и хорошо выраженными кристами

вует более адекватной микроциркуляции в миокарде и лучше сохраняет ультраструктуру кардиомиоцитов. Полученные данные позволяют сделать вывод, что севофлуран оказывает выраженное кардиопротекторное действие.

Заключение. Севофлуран оказывает выраженное кардиопротекторное действие, обеспечивая лучшую сохранность миокарда при операциях с искусственным кровообращением. Клинический эффект кардиопротекции проявляется в благоприятном типе восстановления сердечной деятельности после ишемии и снижении частоты развития послеоперационной острой сердечной недостаточности. Функциональный эффект кардиопротекции заключается в более высоких показателях сократительной функции миокарда на этапах постперфузионного периода. Морфологический эффект кардиопротекции проявляется в поддержании более адекватной микроциркуляции и сохранении состояния ультраструктуры кардиомиоцитов.

References

1. De Hert S.G., Stefan G. Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Anesthesiology* 2004; 17(1): 57–62.
2. Eger E.I. Clinical implication of inhaled anesthetic pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 30(1): 97–110.
3. Tanaka K., Ludwig L.M., Kersten J.R. et al. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004; 100(3): 707–721.
4. Bienengraber M.W., Wehranch D., Kersten J.R. et al. Cardioprotection by volatile anesthetics. *Vascular Pharmacology* 2005; 42(5): 243–252.
5. Conzen P.F., Fischer., Detter C., Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003; 99(4): 826–833.
6. Julier K., Silva R., Garcia C. et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: double-blinded, placebo-controlled, multicentre study. *Anesthesiology* 2003; 98(6): 1315–1327.
7. Cromheecke S. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006; 103(2): 289–296.
8. De Hert S.G., Van der Linden P.J., Cromheecke S. et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anaesthesiology* 2004; 101(2): 299–310.
9. Garcia C., Julier K., Bestmann J. et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94(2): 159–165.
10. Husedzinovic I., Barisin S., Milanovic R. Early cardioprotective effect of sevoflurane on left ventricular performance during coronary artery bypass grafting on beating heart: randomized controlled study. *Croat Med J* 2007; 48(2): 407–414.