

Инфузия эсмолола и торакальная эпидуральная анестезия как методы интраоперационного контроля кардиального риска

О. А. Шайда, Ю. Ю. Кобеляцкий

ГУ «Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины», 49087, Днепропетровск, Украина

Infusion of esmolol and thoracic epidural anesthesia as methods of intraoperative control of cardiac risk

O. A. Shayda, Yu. Yu. Kobelyatskiy

State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy", 49087, Dnepropetrovsk, Ukraine

В данном исследовании проведено сравнение использования торакальной эпидуральной анестезии и инфузии эсмолола с точки зрения способности обеспечивать оптимальные для работы миокарда гемодинамические условия. 45 пациентов с повышенным риском развития кардиальных осложнений, которым было запланировано проведение открытых абдоминальных хирургических вмешательств, были включены в исследование. Пациенты были разделены на 3 группы: с использованием тотальной внутривенной анестезии, комбинированной анестезии (тотальная внутривенная + торакальная эпидуральная) и тотальной внутривенной анестезии, дополненной инфузией эсмолола. Показано, что торакальная эпидуральная анестезия и инфузия эсмолола позволяют эффективно контролировать гемодинамический ответ на интубацию трахеи и предупреждать возникновение тахикардии во время операции. При использовании указанных методик, в отличие от тотальной внутривенной анестезии, уровень натрийуретического пептида типа В снижался во время операции, что говорит о комфортных условиях для работы миокарда и позволяет считать данные техники методом предупреждения кардиальных осложнений. *Ключевые слова:* кардиальный риск, контроль частоты сердечных сокращений, торакальная эпидуральная анестезия, эсмолол, натрийуретический пептид типа В.

The study was performed to compare thoracic epidural anaesthesia and esmolol infusion capability to provide optimal hemodynamic conditions for myocardial functioning. The study included 45 patients with increased cardiac risk undergoing opened abdominal surgery. The patients were randomized to receive either intravenous anaesthesia or combined (intravenous + thoracic epidural) anaesthesia or intravenous anaesthesia with esmolol infusion. The study results demonstrate that thoracic epidural anaesthesia and esmolol infusion provide effective control of hemodynamic response to trachea intubation and prevent tachycardia during the procedure. B-type natriuretic peptide level decreased during surgery while using two pointed techniques in contrast to the intravenous anaesthesia alone. This fact indicates comfortable conditions for myocardial functioning and proves that these techniques are cardioprotective. *Key words:* cardiac risk, heart rate control, thoracic epidural anaesthesia, esmolol, B-type natriuretic peptide.

Анестезиологическое обеспечение операций у пациентов с повышенным риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы представляет собой сложный вопрос, несмотря на создание рекомендаций по ведению пациентов с кардиальным риском в некардиальной хирургии как европейскими, так и американскими экспертами [1, 2]. Большое значение в предупреждении возникновения ишемии миокарда уделяется в последнее время периоперационному использованию β -блокаторов [3–6]. Влияние препаратов данной группы на развитие инфаркта миокарда и общую летальность значительно отличается в проведенных исследованиях, что объясняется их различными дизайнами. В метаанализе, проведенном Beattie и соавт. [7], была подчеркнута важность эффективного контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС): кардиопротективные свойства

β -блокаторов были продемонстрированы лишь в исследованиях, в которых максимальная ЧСС не превышала 100 ударов в мин. Согласно рекомендациям европейских экспертов периоперационное использование β -блокаторов при абдоминальных хирургических вмешательствах должно быть рассмотрено у пациентов с низкими функциональными резервами и пациентов с клиническими факторами риска согласно исправленному индексу кардиального риска (индекс Lee).

На сегодняшний день нет однозначных рекомендаций относительно выбора метода анестезии, однако некоторые данные [8–10] позволяют говорить о преимуществе нейроаксиальных техник за счет блокады симпатической иннервации сердца и адекватного контроля послеоперационной боли. При этом в Европейских рекомендациях акцентируется внимание на необходимости поддержания

адекватного перфузионного давления при использовании любой из методик обезболивания.

Современные маркеры функционального состояния сердечно-сосудистой системы, такие как натрийуретический пептид типа В (BNP), позволяют получить новые данные о физиологии сердечной деятельности в периоперационном периоде [11–14]. Являясь маркером ишемии миокарда и повышенной нагрузки на миокард, уровень данного гормона, при его повышении, указывает на некомфортные условия для работы миокарда.

Целью исследования было сравнить эпидуральную анестезию на торакальном уровне и интраоперационную инфузию β -блокатора ультракороткого действия эсмолола с точки зрения контроля показателей гемодинамики и влияния на секрецию BNP.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный характер. После одобрения локального этического комитета и получения информированного согласия в исследование было включено 60 пациентов. Критериями включения являлись запланированные открытые оперативные вмешательства на желудке, кишечнике или желчевыводящих путях и один из следующих критериев: 1–2 клинических фактора риска согласно исправленному индексу кардиального риска (индекс Lee), снижение функциональных резервов < 4 метаболических эквивалентов или возраст старше 60 лет. В исследование не включались пациенты с острыми кардиальными состояниями, декомпенсированной сердечной недостаточностью, тяжелой почечной недостаточностью, несинусовым ритмом, противопоказаниями к использованию исследуемых методик.

Пациенты с помощью метода открывания конвертов были распределены на 3 группы:

- 1) группа с использованием внутривенной анестезии (ВА группа) – 15 больных;
- 2) группа с использованием инфузии эсмолола (Э группа) – 15 больных;
- 3) группа с использованием комбинированной анестезии (КА группа) – 15 больных.

Исследование было открытым, поскольку установление эпидурального катетера для обеспечения слепого дизайна исследования было расценено неэтичным.

В КА группе эпидуральный катетер был установлен на уровне Th_{7-8} – Th_{9-10} в зависимости от вида хирургического вмешательства срединным доступом с использованием методики утраты сопротивления. Через 5 мин после введения 3 мл 0,75% ропивакаина в качестве тестовой дозы была введена основная доза 3–5 мл, за которой следовала

постоянная инфузия 0,2% ропивакаина со скоростью 4–7 мл/ч.

Индукция общей анестезии во всех группах проводилась с использованием тиопентала натрия (5 мг/кг), фентанила (3 мкг/кг) и пипекурония (0,06 мг/кг). Дополнительно в Э группе перед интубацией трахеи был введен болюс эсмолола 0,5 мг/кг, за которым до конца операции следовала постоянная инфузия со скоростью 25 мкг $\text{кг}^{-1}\text{мин}^{-1}$, скорость инфузии увеличивалась, если ЧСС превышала 80 уд/мин. Для поддержания анестезии использовался тиопентал натрия, дозировка которого титровалась для достижения уровня биспектрального индекса между 40 и 60.

Для обеспечения миорелаксации во всех группах использовались дополнительные болюсы пипекурония (0,01 мг/кг каждые 40 мин). Интраоперационная анальгезия во всех группах достигалась введением болюсов фентанила (0,1 мг), в ВА и Э группах исходя из расчета 10 мкг/кг за 1-й ч операции, 5 мкг/кг за 2-й ч операции и 3 мкг/кг в последующем. При возникновении тахикардии или повышении артериального давления более чем на 30% от привычного для данного пациента уровня вводился дополнительный болюс фентанила (0,1 мг). Если гипертензия сохранялась, назначалась инфузия нитроглицерина или эсмолола в зависимости от ЧСС. Стандартный мониторинг включал 5-канальную электрокардиографию с постоянным автоматическим анализом сегмента ST (в отведениях II и V5), ЧСС, частоту дыхания (ЧД), неинвазивное артериальное давление (АД), пульсоксиметрию и капнометрию. Для оценки глубины анестезии использовался мониторинг биспектрального индекса (Aspect Medical Systems, Norwood, Massachusetts, USA). В течение операции проводилась регистрация АД и ЧСС каждые 5 минут. Вычислялись средние показатели в течение операции для каждого больного, а также временной индекс: отношение длительности периодов, когда показатели выходили за пределы установленных оптимальных значений, к длительности операции. Оптимальными значениями считались для АД – в пределах $\pm 20\%$ от привычных для данного пациента показателей, для ЧСС – от 60 до 90 уд/мин.

Забор образцов крови для определения уровня BNP иммуноферментным методом (Peninsula Laboratories, San Carlos, CA, USA) проводился в операционной до постановки эпидурального катетера и индукции анестезии, а также в конце операции.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 6.1 (серийный номер: AGAR909 E415822FA). Проверка нормальности распределения проводилась

с помощью *W*-критерия Shapiro-Wilk. Данные представлены в виде среднего арифметического (\pm ошибка среднего) ($M (\pm m)$) для количественных данных, которые отвечали гипотезе нормального распределения, и медианы [нижний и верхний квартили] ($Me [25-75\%]$) для данных, которые не отвечали данной гипотезе. Качественные данные представлены в виде количества пациентов (n).

Определение отличий между группами проводилось с помощью дисперсионного анализа (ДА) для данных, которые отвечали закону нормального распределения, или с помощью ДА Kruskal-Wallis для данных, которые не имели нормального распределения, с дальнейшим апостериорным сравнением по критерию Duncan. Сравнение данных, полученных на двух этапах исследования, проводилось с использованием критерия

Wilcoxon. При наличии больше чем двух этапов, сравнение с исходными данными проводилось с использованием критерия Dunnett для непараметрических данных. Категориальные данные сравнивались с помощью точного критерия Fisher.

Уровень двустороннего p меньше 0,05 считался значимым.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов и периоперационные данные представлены в табл. 1. Пациенты во всех группах не отличались по биометрическим данным, количеству и структуре сопутствующих заболеваний, виду и продолжительности оперативных вмешательств, объему интраоперационной кровопотери и диуреза. Объем инфузии за время операции

Таблица 1. Характеристика больных и хирургического вмешательства

	ВА группа (n=15)	Э группа (n=15)	КА группа (n=15)
Возраст, г	66,9 \pm 1,7	64,6 \pm 2,5	66,6 \pm 1,9
Пол, муж/жен	8/7	6/9	7/8
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 \pm 4,2	26,0 \pm 2,4	22,3 \pm 3,0
Сопутствующие заболевания (n)			
Стенокардия напряжения	3	3	3
Хроническая сердечная недостаточность			
NYHA I	0	3	1
NYHA II	11	7	10
NYHA III	1	0	0
Сахарный диабет	1	1	2
Предыдущий ишемический инсульт/ТИА	0	1	2
Гипертензивная болезнь сердца	12	11	11
Предоперационная медикаментозная терапия (n)			
Ингибиторы АПФ	1	1	1
β -блокаторы	0	0	0
Нитраты	0	0	0
Статины	1	0	0
Диуретики	0	0	0
Блокаторы кальциевых каналов	0	0	0
Вид хирургического вмешательства (n)			
Гастрэктомия/резекция желудка	2	2	4
Гастроэнтеростомия	1	1	1
Внутреннее дренирование желчных путей	11	8	6
Гемиколэктомия и другие операции на кишечнике	1	2	3
Эксплоративная лапаротомия	0	2	1
Длительность операции, мин	154 \pm 19,2	120 \pm 18,8	148 \pm 20,0

	ВА группа (n=15)	Э группа (n=15)	КА группа (n=15)
Потребность в анестетиках			
Тиопентал натрия, г^*	1,4 [1,0–2,2]	0,7 [0,7–0,9]	1,2 [0,9–1,5]
Фентанил, мг^*	1,1 [0,9–1,4]	0,8 [0,7–1,1]	0,4 [0,3–0,5]
Интраоперационная кровопотеря, мл	200 [150–250]	175 [150–225]	300 [200–400]
Диурез, мл	200 [100–200]	150 [100–200]	150 [150–200]
Объем инфузии, мл^*	2050 [1600–2600]	1600 [1300–2100]	3000 [2300–3150]

Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [25–75%] или количества пациентов (n).

НУНА – класс сердечной недостаточности за классификацией Нью-Йоркской Ассоциации сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента.

* $P < 0,05$ при сравнении групп (ДА Kruskal – Wallis).

был значительно больше в КА группе в сравнении с ВА ($p=0,028$) и Э ($p=0,001$) группами.

Изменения показателей гемодинамики во время индукции анестезии представлены в табл. 2. Во время индукции анестезии ЧСС значительно снижалась в Э группе ($p=0,006$), в отличие от показателей в других группах. В то же время лишь у одного пациента при использовании эсмолола ЧСС была ниже 60 уд/мин. Через минуту после интубации в КА группе ЧСС существенно снижалась в сравнении с исходным уровнем ($p=0,020$) и значительно отличалась от показателей в ВА группе ($p=0,036$). Через 5 мин после интубации ЧСС в КА группе оставалась ниже исходных показателей ($p=0,001$). ВЭ и КА группах ни у одного пациента после интубации ЧСС не превышала 90 уд/мин. В то же время в ВА группе через минуту после интубации

тахикардия наблюдалась у одного, а через 5 мин у трех пациентов.

Во время индукции анестезии во всех группах наблюдалось существенное снижение среднего артериального давления (САД). Через минуту после интубации трахеи САД несколько повысилось во всех группах, однако оставалось значительно ниже исходного уровня в Э ($p=0,007$) и КА ($p=0,020$) группах, в отличие от ВА группы ($p=0,236$).

Представленные данные свидетельствуют о способности эсмолола и эпидуральной анестезии предупреждать повышение АД и ЧСС в ответ на интубацию трахеи. С данной точки зрения обе методики были одинаково эффективными.

В группе с использованием эсмололаторько у 4 пациентов скорости инфузии $25 \text{ мкг кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ было достаточно для поддержания ЧСС ниже

Таблица 2. Показатели гемодинамики во время индукции анестезии

	ВА группа (n=15)	Э группа (n=15)	КА группа (n=15)
САД, мм рт.ст.			
исходный уровень	108,5±4,2	105±4,0	103,5±4,6
индукция анестезии	88±5,5 ⁺	77,5±2,8 ⁺	77,5±5,5 ⁺
через 1 мин после интубации	102±8,6	87,5±4,5 ⁺	84±8,4 ⁺
через 5 мин после интубации	92±6,0 ⁺	93,5±6,9 ⁺	81,6±5,8 ⁺
ЧСС, уд/мин			
исходный уровень	82±4,9	79±4,6	78±4,1
индукция анестезии	78±5,2	70,5±4,0 ⁺	69±4,8
через 1 мин после интубации*	75±3,1	73,5±4,0	65±2,1 ⁺
через 5 мин после интубации	76,4±4,4	75±3,7	66,5±4,0 ⁺

Данные представлены в виде $M \pm m$.

* $P = 0,005$ при сравнении групп (ДА). ⁺ $P < 0,05$ при сравнении с исходными данными (критерий Dunnett).

80 $\mu\text{д/мин}^{-1}$. У 6 пациентов этой группы скорость инфузии составляла от 25 $\text{мкг/кг}^{-1}/\text{мин}^{-1}$ до 50 $\text{мкг/кг}^{-1}/\text{мин}^{-1}$, а у 5 пациентов понадобилась инфузия со скоростью больше 50 $\text{мкг/кг}^{-1}/\text{мин}^{-1}$. Учитывая разную потребность в препарате для адекватного контроля ЧСС, темп инфузии эсмолала должен регулироваться в зависимости от его эффекта.

Показатели гемодинамики во время операции представлены в табл. 3. В Э группе ЧСС в течение операции оставалась в пределах оптимальных значений и в среднем составляла 73 [67,5–79] уд/мин . В КА группе средняя за время операции ЧСС была наиболее низкой и составляла 62 [58–77] уд/мин . У 53,3% пациентов применение эпидуральной анестезии сопровождалось брадикардией. В среднем временной индекс снижения ЧСС составлял 29%, что значительно отличалось от показателей в ВА ($p=0,001$) и Э ($p=0,003$) группах. Средняя за время операции ЧСС была наибольшей в ВА группе и составляла 83 [72–86] уд/мин ($p=0,017$ в сравнении с КА группой). В этой группе тахикардия в течение более чем 10 % времени оперативного вмешательства наблюдалась у 46% пациентов.

В группе с использованием эпидуральной анестезии средний за время операции уровень САД был значительно ниже показателей в ВА ($p=0,001$) и Э ($p=0,014$) группах. У 66% пациентов наблюдалась умеренная гипотензия, продолжительность которой в среднем составила 41% длительности операции, что было значительно больше показателей в других группах ($p=0,002$). В ВА группе у 66,6% пациентов показатели САД значительно превышали оптимальные для данных пациентов показатели, 7 пациентов этой группы нуждались в введении гипотензивных препаратов. В среднем продолжительность гипертензии составила 33% длительности операции, что значительно отличалось от показателей в КА группе ($p=0,05$). Использование инфузии эсмолала во время операции позволяет несколько

нормализовать показатели артериального давления, но тем не менее они выходили за пределы оптимальных значений.

С точки зрения контроля АД и ЧСС тотальная внутривенная анестезия с использованием тиопентала натрия в качестве гипнотика не может считаться оптимальной методикой. Эпидуральная анестезия эффективно предупреждает возникновение тахикардии и артериальной гипертензии хотя сопровождается развитием умеренной гипотензии и брадикардии. Инфузия эсмолала, темп которой при необходимости регулируется в зависимости от эффекта, позволяет действительно контролировать ЧСС, но не предупреждает развитие гипертензии. С другой стороны, можно сделать вывод, что инфузия эсмолала не сопровождается риском развития гипотензии.

Уровень BNP до операции характеризуется большим разбросом данных и высоким средним уровнем (286 [200–408] пг/мл), что можно объяснить большой долей пациентов, которые не получали адекватную медикаментозную терапию по поводу сопутствующей кардиальной патологии. Уровень биомаркера достоверно не отличался в группах исследования (см. рис.). Во время операции средние показатели уровня гормона остаются практически неизменными в ВА группе (330 [201–710] пг/мл до операции и 314 [241–455] пг/мл после операции; $p=0,444$), и несколько снижаются в Э (302 [233–360] пг/мл и 256 [172–350] пг/мл соответственно; $p=0,441$) и КА (238 [173–486] пг/мл и 193 [137–341] пг/мл соответственно; $p=0,061$) группах.

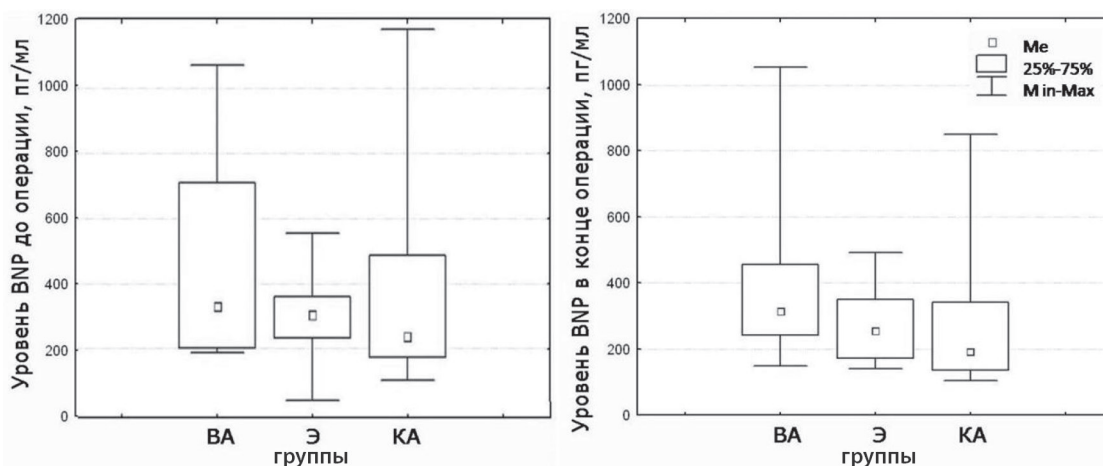
Учитывая то, что BNP является суррогатным маркером ишемии и повышенной нагрузки на миокард, исходя из динамики уровня данного гормона, можно предположить, что эпидуральная анестезия и применение инфузии эсмолала характеризуются более комфортными условиями для работы миокарда.

Таблица 3. Показатели гемодинамики во время операции

	ВА группа	Э группа	КА группа
САД			
Средние значения, <i>мм рт. ст.</i> *	110±4,2	102±3,5	86±5,0
Временной индекс повышения*	33 [8–41]	19 [5,5–34]	0 [0–6]
Временной индекс снижения*	0 [0–7]	0 [0–1]	41 [12–64]
ЧСС			
Средние значения, <i>уд/мин</i> *	83 [72–86]	73 [67–79]	62 [58–77]
Временной индекс повышения	19 [0–35]	0 [0–0]	0 [0–9]
Временной индекс снижения*	0 [0–0]	0 [0–0]	29 [4,5–66]

Данные представлены в виде $M \pm m$ или Me [25–75%].

* $P < 0,05$ при сравнении групп (ДА или ДА Kruskal – Wallis).



Изменения уровня натрийуретического пептида типа В во время операции
(Me – медиана; 25–75% – нижний и верхний квартили; Min-Max – минимальное и максимальное значения)

Выводы

1. Инфузия эсмолола и эпидуральная анестезия предупреждают повышение САД и ЧСС в ответ на интубацию трахеи и позволяют эффективно контролировать ЧСС во время операции.

2. Инфузия эсмолола в дозах, достаточных для предупреждения тахикардии, не способна предупредить развитие гипертензии во время оперативного вмешательства у пациентов, не принимавших лечение по поводу гипертонической болезни.

3. Развитие умеренной гипотензии и брадикардии при использовании эпидуральной анестезии не приводит к нарушению коронарного кровотока, поскольку не сопровождается повышением уровня ВНР.

4. При выборе метода контроля кардиального риска необходим дифференцированный подход с учетом исходного состояния гемодинамики.

Литература

1. Fleisher L. A., Beckman J. A., Brown K. A. et al. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: e13-e118.
2. Poldermans D., Bax J. J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal.* 2009; 30: 2769–2812.
3. Devereaux P. J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 1839–1847.
4. Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality

and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg.* 2009; 249: 921–926.

5. Poldermans D., Boersma E., Bax J. J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1789–1794.
6. Raby K. E., Brull S. J., Timimi F. et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 477–482.
7. Beattie W. S., Wijeyesundera D. N., Karkouti K. et al. Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1039–1048.
8. Acute pain management: Scientific evidence (3rd edition) / Macintyre P. E., Schug S. A., Scott D. A. et al. Melbourne: ANZCA & FPM, 2010. 491 p.
9. Beattie W. S., Badner N. H., Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2001; 93: 853–858.
10. Pöpping D. M., Elia N., Marret E. et al. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: A meta-analysis. *Arch. Surg.* 2008; 143(10): 990–999.
11. Fox A. A., Marcantonio E. R., Collard C. D. et al. Increased peak postoperative B-type natriuretic peptide predicts decreased longer-term physical function after primary coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 2011; 114: 807–816.
12. Fox A. A., Muehlschlegel J. D., Body S. C. et al. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 2010; 112: 842–851.
13. Mahla E., Baumann A., Rehak P. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery. *Anesthesiology.* 2007; 106: 1088–1095.
14. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(11): 1507–1514.