

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Хирургия**

Некоторые аспекты клинической фармакологии вазапрантана (простагландина E₁) и применения препарата с целью предоперационной подготовки больных.

Кирычков Ю.Ю.^{1,2} Полуэктова М.В.²

¹*Муниципальное автономное учреждение Центральная клиническая больница г. Реутов 143964, Московская область, г. Реутов, ул. Ленина, д. 2 а*

²*ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4.*

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.mcrtr.ru/vestnik/v12/papers/kir_v12.htm

Статья опубликована 29 сентября 2012 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 143964, Московская область, г. Реутов, ул. Ленина, д. 2 а

Кирычков Юрий Юрьевич – д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог МАУ ЦКБ, тел. 8(915) 010-50-05. kirychyu@yandex.ru.

Рабочий адрес: 249036, Обнинск, ул. Королева, 4.

Полуэктова Марина Викторовна – к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ МРНЦ, тел. 8(48439)9-30-09, mrrc@mrrc.obninsk.ru.

Резюме

У 67 хирургических пациентов оценен эффект простагландина E₁ (вазапростан) на адаптационный ответ организма во время фармакодинамического теста и как препарата предоперационной подготовки. Во время фармакодинамического теста (однократное применение препарата) регистрировались параметры вариабельности ритма сердца, динамика уровня кортизола, свободного миоглобина, скорость кровотока на основе доплерографии. Фармакологическое действие препарата в виде увеличения тканевой перфузии, и понижения чрезмерной активности симпатической нервной и гормональной систем формируют показания для его предоперационного применения в целях улучшения исходов лечения больных хирургического профиля.

Ключевые слова: вазапрантан, симпатовагусный баланс, кортизол, миоглобин, фармакодинамический тест, предоперационная подготовка).

Some aspects of clinical pharmacology of vasaprostane (prostaglandin E₁) and of its use in preoperative period.

Kiryachkov Y.Y.^{1,2}, Poluektova M.V².

¹ Municipal independent establishment the Central clinical hospital, Lenin's street, 2a, 2143964, Reutov, Moscow Region, Russia.

² Federal State Establishment Medical Radiology Research Center, Koroljov str., 4, 249036 Obninsk, Russia.

Summary

The purpose of this study was the evaluation of modulating effects of prostaglandin E₁ on the adaptation response during the pharmacological test and on the status of the patients who were prepared for surgery. 67 patients were studied. During the pharmacological test (which implied single use of the drug) we analyzed the changes of cardiac rhythm, of cortisol level, free myoglobin level, velocity of blood flow according to Doppler sonography. The drug increased tissue perfusion and reduced excessive sympathetic and hormonal response. Thus it may improve surgery outcomes.

Keywords: *prostaglandin E₁, sympathovagal balance, cortisol, myoglobin, pharmacological test, preoperative treatment.*

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Обсуждение

Выводы

Список литературы

Введение

Успех лечения многих критических состояний зависит от своевременного и обоснованного применения фармакологических препаратов целенаправленного спектра действия. Инотропы, вазопрессоры и вазодилататоры, иммунномодуляторы и антиоксиданты во многих случаях оказывают решающее, нормализующее воздействие на отдельные звенья гомеостаза, существенно улучшая исходы лечения тяжелобольных [3]. Сильнейшее вазодилатирующее действие найдено у ряда простагландинов [2,4,6,7,8,9,10,11,13,14,15,16]. В то же время, механизм этого эффекта простагландинов и лекарственных препаратов на их основе до сих пор не выяснен, в частности, не известно влияние данного класса фармакологических препаратов на активность автономной

нервной системы (АНС), и какова роль собственно сосудистых механизмов в реализации вазодилатации.

Цель исследования

Изучение изменений микроциркуляции и механизма этого процесса при применении вазапростана - синтетического аналога простагландина E_1 , а также оценка практической значимости данного лечебного препарата при подготовке больных к хирургической операции.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материал и методы

1-ю группу больных составили 12 пациентов (8 мужчин и 4 женщины; средний возраст- 66,4 лет). 4-м больным выполнена резекция желудка; 3-м субтотальная колэктомия; 2-м – панкреатодуоденальная резекция; 2-м внеполостные вмешательства; 1-му – трансверзостомия). Всем пациентам данной группы на 2-3 сутки послеоперационного периода выполнена фармакодинамическая проба с вазапростаном (фирма SCHWARZ PHARMA AG, Германия). Лекарственный препарат разводили в 50мл 0,9% NaCl и вводили внутривенно, с постоянной скоростью 0,0036-0,0055 мкг/кг/мин¹ (суммарно 20мкг) в течение 60 минут. Действие препарата оценивали по следующим тестам:

1. Определяли SI стресс-индекс (индекс Баевского) по данным компьютерной обработки ритма сердца на приборе Полиспектр-8 EX (фирма Нейрософт, Россия), с протоколом беспроводной связи Bluetooth между кардиоанализатором и персональным компьютером.
2. Мониторинг содержания тканевого кислорода ($tcpO_2$), проводился неинвазивно, транскутанным сенсором (прибор MicroGas 7650, Sensor Combi M, фирма “Kontron Instruments”, Англия).
3. Мониторинг скорости кровотока при инфузии вазапростана проводился на основе доплерографии (прибор “Тандем”, Россия). Датчик доплерографического аппарата (рабочая частота 8МГц) устанавливался в месте проекции задней большеберцовой артерии левой нижней конечности. Измерение параметров при этом проводилось исходно и каждые 6 секунд в течение 50-ти минут введения лечебного препарата.
4. Инвазивно определялась концентрация в сыворотки крови свободного миоглобина методом реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием стандартных наборов (Россия) и концентрация в крови гормона коры надпочечников - кортизола (радиоиммунологический метод). Параметры регистрировались исходно, на 30, 60-й минутах инфузии вазапростана и на 30-й минуте после окончания введения

лекарственного препарата, за исключением доплерографии, когда период наблюдения был 50 минут с момента начала инфузии вазопростана.

У 14-ти пациентов (2-я группа: 6 мужчин и 8 женщин, средний возраст 62,4 лет) с явлениями гиперadreнергии (SI более 900 нормализованных единиц-норм.ед.) препарат использован в качестве средства предоперационной подготовки. Препарат применяли в течение 5-ти дней перед хирургической операцией в суммарной суточной дозе 60 мкг со скоростью инфузии 0,0036-0,0055мкг/кг/мин. 2-м больным выполнена резекция желудка; 3-м субтотальная колэктомия; 1-му панкреатодуоденальная резекция; 2-м внеполостные вмешательства; 2-м пульмонэктомия; 2-м удаление мочевого пузыря; 1-му удаление почки; 1-му удаление забрюшинной опухоли.

Контролем эффективности предоперационной подготовки служила 3 группа (N=41; 24 мужчины, 17 женщин; средний возраст-59,4±1,29 лет). У пациентов третьей группы SI был также выше 900 норм. ед., но они не получали перед операцией вазопростан. В этой группе операции на органах брюшной полости проведены у 29 больных (резекция желудка-5, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки-5, гемиколэктомия-3, папиллэктомия-1, сигмостомия-2, лапаротомия-8, резекция толстой кишки-3, межкишечный анастомоз-1, нефрэктомия-1). На органах грудной полости оперировано 7 пациентов (лобэктомия, пульмонэктомия-5, торакотомия-2). У остальных 5 пациентов проведены внеполостные хирургические вмешательства (операция Крайля-3, резекция н/губы-1, удаление опухоли носа -1).

Таким образом, 1-м этапом вазопростан использован для фармакодинамического тестового исследования (однократное применение) на 2-3 сутки послеоперационного периода. 2-м этапом было применение лечебного препарата с учетом изученных физиологических эффектов для целей предоперационной подготовки хирургических больных. Главным показанием к применению вазопростана, как для целей фармакодинамического тестирования, так и для целей предоперационной подготовки больных, являлся компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма (в частности SI у всех больных превышал 900 норм.ед., что соответствовало гиперфункции симпатической нервной системы).

Анализ клинического течения послеоперационного периода произведен на основе регистрации осложнений.

В статистической обработке полученных данных использованы t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Вилкоксона, непараметрический критерий знаков.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Результаты исследования

Часовая инфузия вазaproстана у больных 1-й группы приводила к заметным изменениям активности симпатической нервной системы (СНС) (Рис.1).

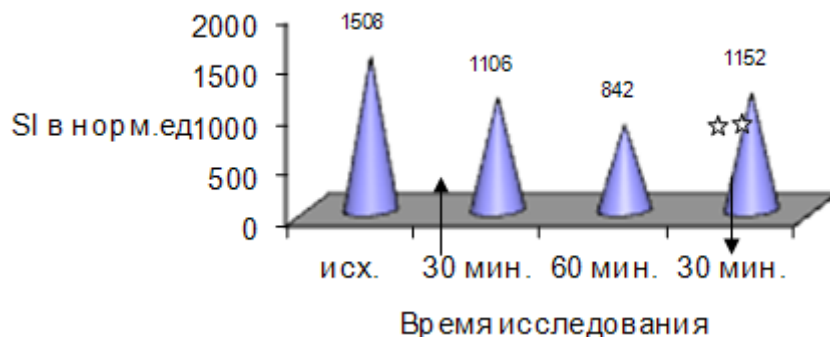


Рис 1. Значение SI (стресс-индекса) до, во время и после внутривенного введения вазaproстана.

По оси абсцисс - время наблюдения в минутах до, во время и после окончания инфузии лекарственного препарата. Стрелка вверх - начало, стрелка вниз - окончание инфузии лекарственного препарата. По оси ординат – значения SI в нормализованных единицах. ** - $P < 0,016$ относительно исходного. Сверху столбцов приведены абсолютные значения SI в норм.ед.

SI достоверно снижался от исходных значений 1508 ± 129 н.е., до 1106 ± 217 н.е. к 30-й минуте и к минимуму на 60-й минуте $842 \pm 190,7$ н.е. ($P < 0,016$ от исх.). Спустя 30 минут после окончания инфузии вазaproстана значения SI вновь возрастали и составляли 1152 ± 249 н.е.

Отмечено снижение гормональной активности коры надпочечников (при исходной концентрации кортизола $362,0 \pm 66,6$ нмоль/л, последняя на 60-й минуте составила $296,2 \pm 44,8$ нмоль/л, $P < 0,024$ от исх.) (Рис 2).

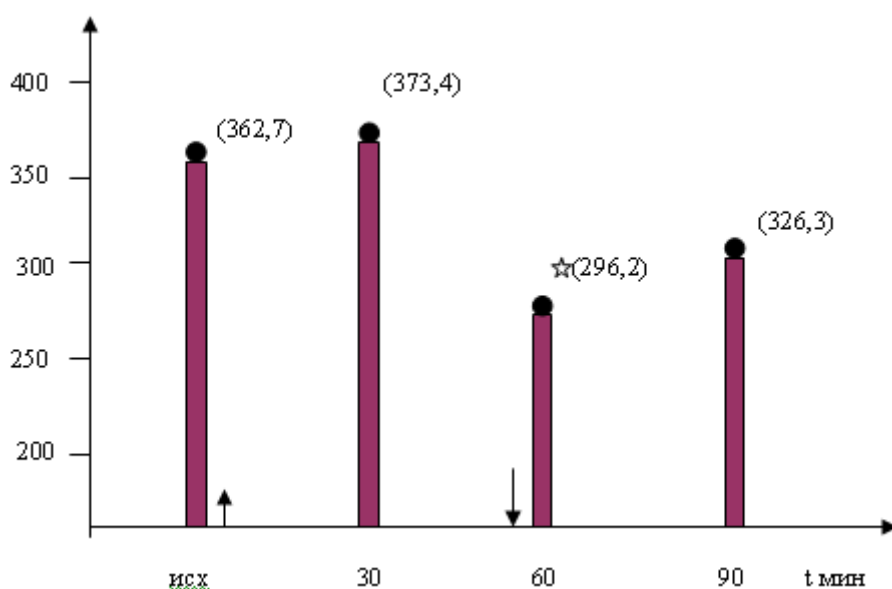


Рис.2. Концентрация кортизола в сыворотке крови у больных при внутривенном введении вазaproстана.

По оси абсцисс - время наблюдения в минутах до, во время и после окончания инфузии лекарственного препарата. Стрелка вверх - начало, стрелка вниз- окончание инфузии лекарственного препарата. По оси ординат – концентрация кортизола в нмоль/л

** - $P < 0,024$ относительно исходного. В скобках приведены абсолютные значения кортизола в нмоль/л

Изменения $tcpO_2$ (транскутанная оксиметрия) указывали на увеличение содержания кислорода в поверхностных тканях. Исходно содержание кислорода в поверхностных тканях составило $43,5 \pm 2,5$ мм рт.ст., на 30-й минуте применения вазaproстана его значения составляют $45,6 \pm 2,2$ мм.рт.ст., а на 60-й минуте (т.е. к моменту прекращения инфузии вазaproстана) значения $tcpO_2$ составляют $49,4 \pm 2,1$ мм.рт.ст. Рост $tcpO_2$ по отношению к исходным значениям на 60-й минуте внутривенной инфузии вазaproстана составил 11,3% ($P < 0,009$). По данным доплерографии инфузия вазaproстана уже через 5 минут вызывает существенное увеличение скорости кровотока (Рис 3). Достоверные отличия в величинах скорости кровотока относительно тех же больных без инфузии вазaproстана наблюдались с 27-й минуты внутривенного введения.

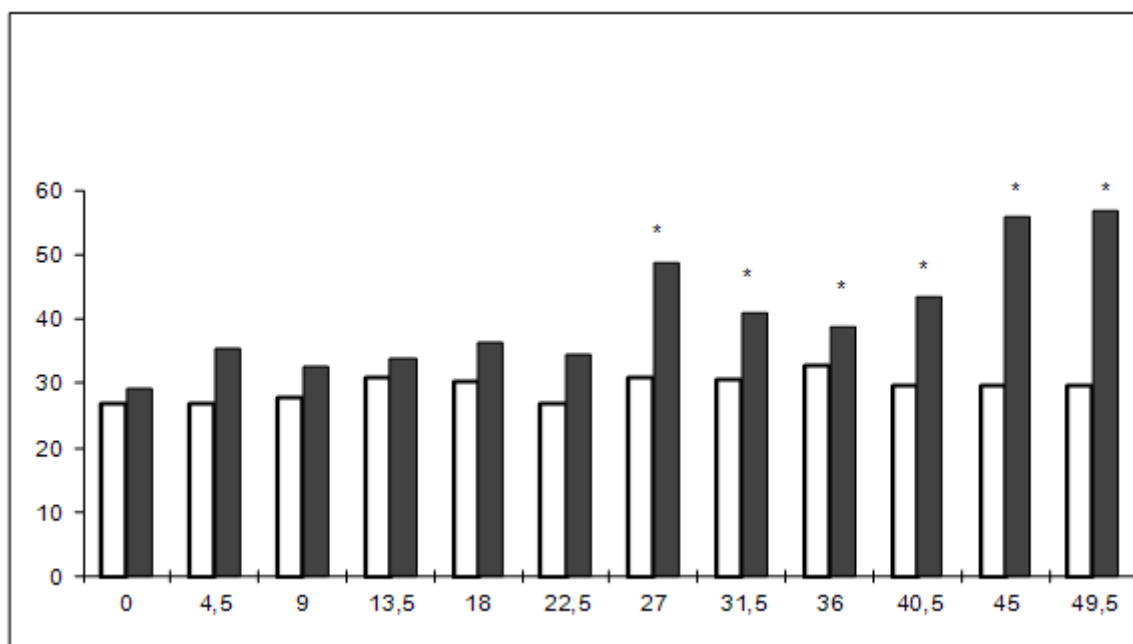
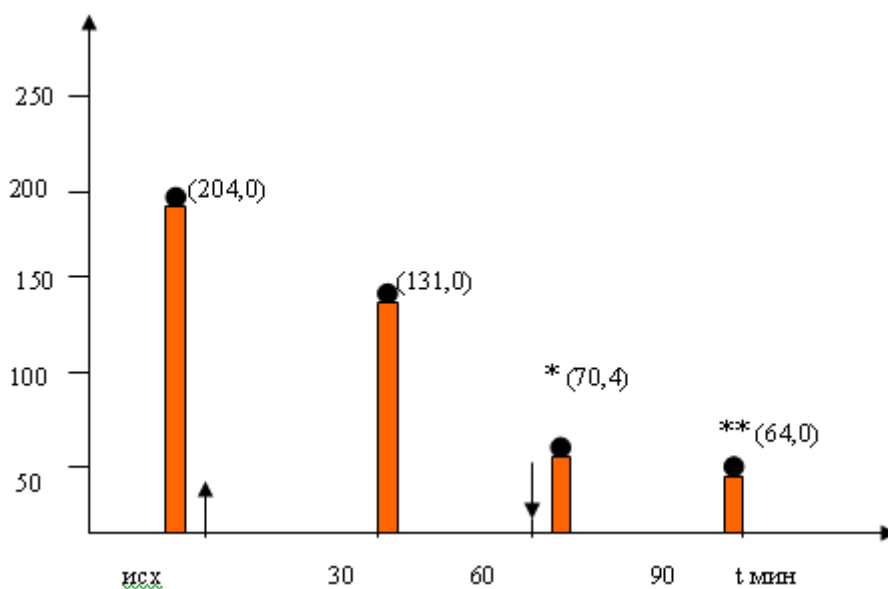


Рис 3. Изменение скорости кровотока по данным доплерографии при внутривенной инфузии вазaproстана у больных при фармакодинамическом тесте (1-я группа).

По оси абсцисс-время измерения в минутах; по оси ординат скорость кровотока в см/сек: светлые столбцы - измерения без применения вазaproстана; заштрихованные столбцы - измерения с использованием вазaproстана. * - $P. < 0,01 - 0,009$



Изменения концентрации свободного миоглобина в крови при инфузии вазaproстана оказались значительными и статистически достоверными (рис.4).

Рис.4. Концентрация свободного миоглобина в сыворотке крови у больных при внутривенном введении вазaproстана.

По оси абсцисс-время наблюдения в минутах до, во время и после окончания инфузии лекарственного препарата. Стрелка вверх-начало, стрелка вниз-окончание инфузии лекарственного препарата. По оси ординат – концентрация свободного миоглобина в нг/мл * $-P < 0,003$, ** $-P < 0,02$ относительно исходного. В скобках приведены абсолютные значения миоглобина в нг/мл

Через 30 минут от начала инфузии вазaproстана уровень свободного миоглобина в среднем снизился с 204 ± 59 до 131 ± 50 нг/мл, а через час среднее значение составило $70,4 \pm 24$ нг/мл ($P < 0,003$). Концентрация свободного миоглобина оставалась низкой и в последующие 30 минут после прекращения инфузии вазaproстана.

При проведении курсовой терапии вазaproстаном в суточной дозе 60 мкг в предоперационном периоде (2-я группа, $n=14$) и без такой терапии (3-я группа, $n=41$) у больных с выраженной активацией СНС получены следующие результаты течения послеоперационного периода (таблица 1).

Табл. 1. Статистическая оценка клинической эффективности предоперационного курса терапии вазaproстаном (2-я группа) в сравнении с контролем (3-я группа - без вазaproстана) по предупреждению послеоперационных осложнений.

Вид послеоперационного осложнения	Группа активного лечения (2-я группа, $n=14$)	Контрольная группа (3-я группа, $n=41$)	САР в %, В скобках 95% доверительный интервал	СОР в %, в скобках 95% доверительный интервал	NNT, в скобках 95% доверительный интервал	Достоверность между группами (P)
Наличие осложнения 1-го вида	3 (21,4%)	28 (68,2%)	46,8 [19,3-74,2]	69 [38-84]	2 [1 – 5]	$P < 0,01$
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1 (7,1%)	10 (24,3%)	17,2 [-6,6-(+41)]	71 [-24-(+93)]	6 [-]	$P > 0,05$
Острая	0	8 (19,5%)	19,5	100	5	$P < 0,01$

дыхательная недостаточность			[-1,2-(+40,2)]	[-]	[-]	
Почечно- печеночная недостаточность	1 (7,1%)	9 (21,9%)	14,8 [-8,2-(+37,8)]	68 [-43- (+93)]	7 [-]	$P > 0,05$
Гнойно- септические осложнения	1(7,1%)	18 (43,9%)	36,8 [9,6-63,9]	84 [43 - 95]	3 [2 - 10]	$P < 0,001$
Летальность	1(7,1%)	8 (19,5%)	12,4 [-9,7-(+34,5)]	64 [-69-(+92)]	8 [-]	$P < 0,01$

Примечание: Группа активного лечения - 2-я группа больных с использованием курса терапии вазопростаном перед хирургической операцией; Контрольная группа-3-я группа без использования курса терапии вазопростаном перед хирургической операцией. CAP - снижение абсолютного риска; COP - снижение относительного риска; NNT (Number Needed to treat) – число пациентов, которых необходимо лечить с вазопростаном для предупреждения одного неблагоприятного исхода; [-]- доверительный интервал не определялся.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Обсуждение результатов

К настоящему времени установлено, что простагландины и фармакологические препараты на их основе - мощные вазоактивные препараты [2,4,6,9]. На основании полученных данных можно полагать, что вазодилатация, проявляющаяся при действии вазопростана, имеет как минимум две причины. Во-первых, вазопростан обладает заметным воздействием на активность автономной нервной и гормональной систем. Активация данных систем организма, как хорошо известно, происходит при шоковых состояниях организма, у больных, находящихся в критическом состоянии [3]. Усиление активности симпатической нервной системы зачастую носит неадекватный характер, проявляется чрезмерным сердечным выбросом, генерализованным спазмом сосудистого русла, ацидозом, нарушением гемостаза и реологии крови [3,12]. Действие вазопростана носило достоверно антиадренергический характер, и, как следствие, приводило к понижению

влияния медиаторов симпатической нервной системы на сосудистую стенку, препятствуя вазоспастическим реакциям. Кроме того, препарат вызывал понижение функциональной активности коры надпочечников, что моделировало гормональную реакцию организма. Во-вторых, вазaproстан действует непосредственно на гладкомышечные элементы сосудистой стенки. В отсутствие метода, отвечающего критериям золотого стандарта оценки периферической перфузии, непосредственные вазодилатирующие акции вазaproстана показали диагностическую ценность комплексного подхода изучения микроциркуляции. Изменение тканевого кровотока, выраженное количественно через транскутанную оксиметрию ($tcpO_2$), указывало на увеличение доставки кислорода к периферическим тканям в процессе применения вазaproстана. На последний фактор, как весьма существенный в отношении прогноза эффективности интенсивной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, указал еще Bihari D. и соавт. (1987), когда использование простациклина (фармакологического аналога вазaproстана) у больных при интенсивной терапии приводило к достоверному снижению смертности в послеоперационном периоде [2]. На коррекцию тканевой ишемии при использовании вазaproстана указывает также падение концентрации свободного миоглобина в сыворотке крови. Уровень свободного миоглобина является на сегодняшний день одним из главных маркеров тканевой микроциркуляции и имеет высокую корреляцию со степенью кислородного долга и гиперпродукцией цитокинов [1,5]. Тканевая гипоксия, миолиз, сладжирование эритроцитов, тканевая гипоксия приводят к появлению свободного миоглобина в крови, последний, в свою очередь, взаимодействуя с серотонином в микрососудах, нарушает нормальное сокращение и расслабление сосудистой стенки, вызывает разрушение тромбоцитов. Снижение, в этой связи, уровня свободного миоглобина при инфузии вазaproстана указывает на улучшение тканевой перфузии тканей и является благоприятным клиническим прогностическим признаком. Существенное улучшение микроциркуляции происходит и вследствие достоверного увеличения скорости кровотока по ряду кровеносных сосудов, что убедительно показано при доплерографии. Влияние вазaproстана как симпатолитического препарата, понижающего чрезмерную активность коры надпочечников, и сильного вазодилататора, и препарата, увеличивающего скорость кровотока, найденное при данном фармакодинамическом исследовании, очевидно. Данные свойства препарата проявились снижением количества осложнений и смертности у больных после проведенного хирургического лечения при его курсовом применении в предоперационном периоде.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. Эффективность вазaproстана у больных при проведении интенсивной терапии может быть оценена фармакодинамическим тестовым исследованием, включающим в себя: анализ вариабельности ритма сердца, измерение динамики концентрации в крови кортизола, свободного миоглобина, транскутанную оксиметрию и доплерографию.
2. Главным критерием к применению вазaproстана как для целей фармакодинамического тестирования, так и для предоперационной подготовки хирургических больных, служит гиперфункция симпатической нервной системы, регистрируемая по данным компьютерного анализа вариабельности ритма сердца.
3. Фармакологическое действие вазaproстана в виде увеличения тканевой перфузии и понижения чрезмерной активности симпатической нервной и гормональной систем формируют показания для его предоперационного применения в целях улучшения исходов лечения больных хирургического профиля.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы.

1. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови.// Анестезиология и реаниатология.1998.N3. С.32-35.
2. Bihari D., Smithies M., Gimson A. et al. The effects of vasodilatation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients.// N.Engl.J.Med.1987.V.317. P.397-403.
3. Boyd O., Grounds R.M., Benett E.D. Intensive Care of the High-Risk surgical patients: Can mortality be reduced?// Critical Care Int.1994.V.11-12. P.12-17.
4. Brauer R.B., Marx T., Ulm K., Stangl M.J. Effect of perioperative administration of a drug regimen on the primary function of human renal allografts.//Transplant Proc. 2010.V42.N 5. P.1523-1525.
5. Brillault-Salvat C., Giacomini E., Jouvencal L. et al. Simultaneous determination of muscle perfusion and oxygenation by interleaved NMR plethysmography and deoxymyoglobin spectroscopy.//NMR Biomed.1997;V.10.N 7. P.315-323.
6. Creutzig A., Lux A., Alexander K. Muscle tissue oxygen pressure fields and transcutaneous oxygen pressure in healthy men during intra-arterial prostaglandin E1 infusion.// Inter.Angio.1984.V.3. P.105-110.
7. Fang W., Li H., Zhou L., et al. Effect of prostaglandin E1 on TNF-induced vascular inflammation in human umbilical vein endothelial cells.//Can J Physiol Pharmacol. 2010. V.88 N

5. P.576-583.
8. *Guo C.B., Li Y.C., Zhang M.M., et al.* Early postoperative care of liver transplantation for infants with biliary atresia during pediatric intensive care unit stay.//Transplant Proc. 2010. V.42.N 5. P.1750-1754.
9. *Huang C.L., Wu Y.W., Wang S.S, et al.* Continuous intravenous infusion of prostaglandin E1 improves myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease assessed by positron emission tomography: a pilot study.// Ann. Nucl. Med. 2011. V.25.N 7. P.462-468.
10. *Jizefowicz A., Masierek A., Brzezi E.* The effect of prostaglandin E1 infusion on circulating system in patients undergoing surgical procedure because of abdominal aortic aneurysm.//Pol Merkur Lekarski. 2006. V.20.N 119. P.551-554.
11. *Kanai A., Wang G., Hoshi K., Okamoto H.* Effects of intravenous prostaglandin E1 on pain and body temperature in patients with post-herpetic neuralgia.//Pain Med. 2010. V.11.N 4. P.609-616.
12. *Malik M.* Heart rate variability.// Current Opinion in Cardiology.1998.V.13.№1. P.36-44.
13. *Medina P., Segarra G., Mauricio M.D., et al.* Role of Ca(2+)-activated K(+) channels and Na(+),K(+)-ATPase in prostaglandinE(1)- and E(2)-induced inhibition of the adrenergic response in human vas deferens.//Biochem Pharmacol. 2011. V.82. N 1. P.65-71.
14. *Miura Y., Nunokawa H., Iizawa K., et al.* Perioperative administration of prostaglandin E1 inhibits post-operative serum bilirubin increase and preserves prothrombin time in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis after laparoscopic microwave coagulation therapy.//Masui. 2007. V.56. N 6. P.671-676.
15. *Simon M., Cucerea M., Dimitriu A.G.* Effect of preoperative administration of prostaglandin E1 on cerebral blood flow in newborns with ductal-dependent congenital cardiac malformations.//Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2010. V.114. N 2. P.399-407.
16. *Wang H., Deng J.L., Yue J., et al.* Prostaglandin E1 for preventing the progression of diabetic kidney disease.// Cochrane Database Syst Rev. 2010. V.12.N 5. CD006872.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦПР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России