

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТА МЕКСИДОЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Е.С. Трубицына, Л.Г. Князькова, В.В. Ломиворотов

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

cpsc@meshalkinclinic.ru

Ключевые слова: мексидол, ишемическая болезнь сердца, искусственное кровообращение, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Известно, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) операционный стресс и в особенности искусственное кровообращение (ИК) приводят к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), интенсивность которого во многом определяет течение послеоперационного периода и возникновение осложнений. Несмотря на совершенствование методов экстракорпоральной перфузии и анестезиологического обеспечения, остаются нерешенными вопросы предупреждения и коррекции оксидативного стресса.

В настоящее время в кардиореаниматологической практике появляются единичные работы по использованию отечественного препарата нового поколения мексидола, у которого выявлены антиоксидантные и антигипоксические свойства [1–4]. По химической структуре мексидол является производным 3-оксипиридина, соответствующей эмоксипину солью янтарной кислоты (сукцинатом) и относится к группе синтетических антиоксидантов.

Поскольку одним из многочисленных эффектов мексидола является его способность ингибировать свободнорадикальное окисление липидных мембран, связывая перекисные радикалы липидов, и повышать тем самым резистентность организма к воздействию экстремальных факторов и кислороддефицитным состояниям, представлялось целесообразным оценить эффективность этого препарата в профилактике и лечении оксидативного стресса у больных ИБС, оперированных в условиях ИК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 больных ИБС, оперированных на открытом сердце в условиях ИК, среди них было 75 лиц мужского и 2 женского пола. Большая часть оперированных больных находилась в возрастной группе от 51 до 60 лет.

Среди обследованных больных ИБС в основном были пациенты с недостаточностью кровообращения IIА стадии – 39 человек (50,6%), I стадии – 31 человек (40,3%), IIБ – пять (6,5%) и нулевой – два пациента (2,6%). По классификации американской ассоциации анестезиологов (ASA), 52 больных ИБС имели III степень анестезиологического риска (67,5%), 25 больных – IV степень (32,5%).

Первая группа – основная, (20 пациентов, с фракцией выброса левого желудочка $44,1 \pm 3,8\%$, получали мексидол в общей дозе 500 мг на 100–120 мл физиологического раствора, капельно двукратно в течение 10–12 мин (200 мг в начале перфузии и 300 мг после восстановления кровотока в сердце). Вторая группа – контрольная, 57 больных, с фракцией выброса левого желудочка $51,5 \pm 2,3\%$.

Забор крови для исследования проводился в состоянии покоя, через 30 мин после нахождения в горизонтальном положении на следующих этапах: 1) исходно (утром перед операцией), 2) перед перфузией, 3) через 30 мин после перфузии, 4) после окончания операции и транспортировки больного в палату интенсивной терапии, 5) 1-е сутки после операции, 6) 3-и–5-е сутки после операции, 7) 7-е сутки после операции.

Для оценки перекисного окисления липидов изучали содержание продуктов ПОЛ и состояние антиоксидантной системы. Определение в плазме крови сопряженных триенов (СТ) проводили методом И.А. Волчегорского и др. (1989) [5], малонового диальдегида (МДА) – методом И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) [6]. В качестве показателей системы антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали активность каталазы (КТ) и уровень церулоплазмينا (ЦП). Активность антиперекисного фермента КТ в плазме крови оценивали с помощью метода М.А. Королюка и др. (1988) [7], ЦП – с помощью мето-

да Равина в модификации В.Т. Колба и В.С. Камышикова (1982) [8].

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Сравнение двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t критерия Стьюдента. Результаты представлены как среднее и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение активности перекисных процессов при ИК может быть результатом активации системы комплемента и последующего освобождения большого количества кислородных радикалов активированными полиморфноядерными лейкоцитами в ответ на контакт крови с чужеродной поверхностью оксигенатора [9]. Кроме этого неизбежная травма эритроцитов в оксигенаторе и магистралях аппарата ИК приводит к повышению содержания негемового железа Fe^{2+} -катализатора свободнорадикальных процессов [10]. Нельзя исключить, что препараты, применяемые при общей анестезии, могут вызывать активацию ПОЛ, отражающую уровень напряжения системы адаптации организма и адекватность анестезиологической защиты.

Наибольшие изменения при операциях на открытом сердце в системе ПОЛ – АОЗ отмечались в реперфузионном периоде [11, 12]. Избыточная липидная перекисидация, превышающая компенсаторные возможности различных звеньев антиоксидантной системы, является одним из патогенетических механизмов реперфузионного повреждения клеточных мембран. Именно в период восстановления кровообращения и реоксигенации возникают такие осложнения, как депрессия сократительной функции сердца, «оглушенность» миокарда, феномен низкого давления, паралич коронарных сосудов. В целом, эти повреждения в литературе рассматриваются как синдром реперфузии и прямой результат токсического действия свободных радикалов кислорода, способных приводить к нарушению структуры и функционального состояния клеточных мембран, а также повреждать жизненно важные молекулы белков и нуклеиновых кислот.

В настоящее время в качестве антиоксидантов применяются как естественные (альфа-токоферол, глутатион, супероксиддисмутаза, ЦП, КТ), так и синтетические препараты (пробукол,

эмоксипин, мексидол, 21-аминостероиды) [4, 13–16]. Использование антиоксидантов при операциях на открытом сердце в условиях ИК имеет ряд существенных ограничений.

Мексидол является ингибитором свободно-радикальных процессов, ПОЛ, активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико-химические свойства клеточной мембраны, повышает содержание полярных фракций фосфолипидов. В мембране мексидол уменьшает отношение холестерол/фосфолипиды, снижает вязкость липидного слоя и увеличивает ее текучесть. Известно также его влияние на активность энергосинтезирующих функций митохондрий и улучшение энергетического обмена в клетке.

Поскольку при операциях с ИК период ишемии не так опасен, как последующий этап восстановления кровотока, мы решили проводить инфузию мексидола к моменту окончания перфузии перед снятием зажима с аорты. Как показали результаты наших исследований (табл. 1), исходный уровень МДА в обеих анализируемых группах достоверно не различался и не выходил за рамки диапазона нормальных значений. Через 30 мин после перфузии содержание этого продукта ПОЛ, характеризующего процесс перекисидации в целом, повышалось как в первой, так и во второй группах больных, что свидетельствовало о повышении активности процессов ПОЛ. Причем концентрация МДА у больных II группы достоверно превышала аналогичные значения этого показателя в I группе больных, получавших мексидол, на следующих этапах: 1-е, 3-и–5-е сутки послеоперационного периода ($p < 0,05$). Снижение уровня МДА до исходных значений у больных I группы происходило к 1-м суткам послеоперационного периода, тогда как у больных II группы лишь к 7-м суткам после операции.

Содержание сопряженных триенов перед операцией в обеих анализируемых группах превышало контрольные значения этого показателя у здоровых лиц. На этапе анестезии отмечалось увеличение концентрации СТ (табл. 1), но наибольшие значения этого показателя регистрировались через 30 мин после окончания перфузии, причем в I группе больных, получавших мексидол, уровень СТ был достоверно выше, чем во II через 30 мин после ИК, конец операции и в 1-е, 3-и–5-е сутки после операции ($p < 0,05$), а концентрация наиболее токсичных метаболитов была достоверно ниже. Соотношение перекисных метаболитов, при котором уровень первичных снижается, а вторичных при этом

Таблица 1

**Динамика содержания продуктов ПОЛ у больных ИБС
при операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК**

Этапы исследования	МДА, нмоль/мл (N=4,0–6,0)		СТ, ед. опт. пл. (N=0,45–0,7)	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Исходный уровень (до операции)	6±0,241	5,8±0,225	0,82±0,05	0,75±0,038
До ИК	6,1±0,358	6,3±0,283	1,07±0,081#	1,01±0,074#
30 мин после ИК	8,7±0,395#	9,2±0,357#	1,33±0,083*#	1,11±0,057#
Конец операции	8,9±0,425#	9,5±0,403#	1,34±0,081*#	1,02±0,063#
Сутки после операции				
1-е	6,9±0,484	8±0,221*#	1,3±0,16*#	0,99±0,039#
3-и–5-е	6,7±0,385	7,6±0,31*#	1,15±0,11*#	0,95±0,045#
7-е	6,5±0,429	7,1±0,235#	0,92±0,09	0,86±0,046

* $p < 0,05$ между группами; # $p < 0,05$ в группах по сравнению с исходным этапом

Таблица 2

**Динамика активности системы антиоксидантной защиты в I и II группах больных ИБС
при операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК**

Этапы исследования	ЦП, г/л (N=0,19–0,41)		КТ, мкат/л (N=75,0–105,0)	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Исходный уровень (до операции)	0,39±0,028	0,38±0,019	90±4,703	88±5,974
До ИК	0,27±0,027#	0,28±0,016#	91±5,11	87±6,363
30 мин после ИК	0,22±0,02#	0,22±0,012#	164±3,087*#	144±12,902#
Конец операции	0,25±0,024#	0,26±0,012#	157±3,052#	141±12,075#
Сутки после операции				
1-е	0,3±0,026#	0,31±0,015#	135±3,352#	122±12,448#
3-и–5-е	0,39±0,021	0,39±0,014	101±3,859	101±7,078
7-е	0,46±0,029	0,46±0,014#	93±3,961	93±8,251

* $p < 0,05$ между группами; # $p < 0,05$ в группах по сравнению с исходным этапом

возрастает, отражает активацию радикал-генерирующих систем и высокую интенсивность ПОЛ [17]. Следовательно, применение мексидола, по-видимому, блокирует превращение короткоживущих первичных продуктов ПОЛ в более устойчивые в химическом отношении и более токсичные вторичные перекисные метаболиты.

Исследование в динамике содержания белка альфа2-глобулиновой фракции – церулоплазмينا, обладающего антирадикальными свойствами, показало, что в обеих группах больных на эта-

пах операции отмечалось его достоверное снижение, наиболее выраженное через 30 мин после окончания перфузии и к моменту перевода больного в палату интенсивной терапии, однако достоверных различий по уровню церулоплазмина между группами не выявлено (табл. 2).

Что касается активности антиперекисного фермента КТ, то ее исходный уровень у больных ИБС в целом по группе не выходил за рамки диапазона нормальных значений. Через 30 мин после окончания перфузии отмечалось зна-

чительное возрастание активности этого фермента, более выраженное в первой группе больных ($p < 0,05$) (табл. 2). Возрастание активности каталазы, разрушающей перекись водорода, в раннем реперфузионном периоде является важным компенсаторным механизмом, поскольку избыток перекиси водорода обладает цитотоксическим эффектом и приводит к снижению сократительной функции миокарда, показанной в экспериментальных исследованиях [18], и нарушению работы цикла Кребса [19]. К исходу первых суток после операции активность каталазы сохранялась на высоких значениях. В дальнейшем активность каталазы снижалась и к 7-м суткам послеоперационного периода возвращалась к исходным значениям.

В результате применения мексидола повышение буферной емкости антиокислительной системы за счет введения экзогенного антиоксиданта, по-видимому, способствует как меньшему расходованию эндогенных антиоксидантов, так и ограничению их повреждения свободными радикалами.

Сравнительная оценка клинического течения послеоперационного периода (табл. 3) показала, что длительность перфузии в обеих группах больных была в среднем одинаковой. Было выявлено, что у пациентов, получавших мексидол, продолжительность послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) была в 1,6 раза меньше, чем у больных второй группы ($p < 0,05$). Следовательно, при операциях с использованием антиоксиданта нового

поколения создаются условия для более раннего прекращения ИВЛ. Необходимо отметить, что у пациентов, получавших мексидол, чаще наблюдалось спонтанное восстановление сердечной деятельности. Практически в 2,8 раза реже отмечалась мерцательная аритмия в послеоперационном периоде в этой же группе больных. Благоприятный клинический эффект мексидола отмечали и другие авторы при его использовании в комплексной терапии ИБС [20].

Наиболее общим и интегративным показателем периоперационной агрессии являются сроки госпитализации больных после выполнения хирургических вмешательств. Длительность госпитального периода в контрольной группе больных составила $17,4 \pm 1,2$ суток, в основной группе – на 22% меньше ($13,6 \pm 0,9$ суток, $p < 0,05$). Следует отметить, что этот показатель зависит от множества факторов, но несомненно одно, что его сокращение свидетельствует о совершенствовании методов защиты организма при операциях на открытом сердце в условиях экстракорпорального кровообращения.

Таким образом, у пациентов, получавших мексидол, уменьшается степень метаболических нарушений и улучшается течение послеоперационного периода, что подтверждается уменьшением количества операционных и послеоперационных осложнений, сокращением длительности ИВЛ после операции и сроков госпитализации оперированных больных.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение мексидола у больных ИБС при

Таблица 3

Параметры операционного и послеоперационного периодов у больных ИБС, оперированных в условиях ИК

Показатель	I группа	II группа
Температура, °C	$34,5 \pm 0,4$	$33,7 \pm 0,2$
Длительность ИК, мин	$101,8 \pm 7,9$	$110,8 \pm 7,3$
Время пережатия аорты, мин	$58,3 \pm 4,3$	$69,1 \pm 4,8$
Спонтанное восстановление сердечной деятельности, %	90%	84%
Нарушения ритма в раннем послеоперационном периоде, %	5%	14%
ИВЛ, ч	$6,2 \pm 0,8^*$	$10,2 \pm 0,9$
Пребывание в реанимации, к/д	$2,7 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,3$
Частота инотропной стимуляции	25%	26%
Сроки госпитализации после операции, дни	$13,6 \pm 0,9^*$	$17,4 \pm 1,2$

* $p < 0,05$ достоверные различия между группами

операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК с целью предупреждения окислительного стресса в раннем послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Мексидол является эффективным антиоксидантным препаратом у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения.
2. Применение мексидола у больных ИБС с нормальной сократительной функцией левого желудочка приводит к нормализации процессов ПОЛ уже к 1-м суткам послеоперационного периода.
3. У пациентов, получавших мексидол, улучшается течение операционного и послеоперационного периодов, что подтверждается уменьшением количества послеоперационных осложнений, сокращением длительности искусственной вентиляции легких и сроков госпитализации больных после операции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Лобачева Г.В., Ваничкин А.В. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2000. № 1. С. 42–46.
2. Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних послеоперационных осложнений и их коррекция у больных после операций на открытом сердце: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
3. Скопец А.А. Метаболические сдвиги у больных приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермической и нормотермической перфузии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004.
4. Короткина Р.Н., Коростелев А.Н., Ситников А.В., Смирнов Л.С. // Анестезиология и реаниматология. 2005. № 3. С. 21–23.
5. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лишвиц Р.И. // Вопросы медицинской химии. 1989. № 1. С. 127–131.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. // Современные методы биохимии. М. 1977. С. 66–68.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.И. // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. // Справочник по клинической химии. Минск. 1982. С. 290–291.
9. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., С.М. Шергин. Окислительный стресс: диагностика, терапия, профилактика. Новосибирск, 1993. С. 181.
10. Андрианова М.Ю., Палюлина М.В., Морозов Ю.А., Мильчаков В.И. и др. // Вестник интенсивной терапии. 2007. № 1. С. 76–79.
11. Мещеряков А.В., Рузайкина Т.И., Пиляева Е.И. и др. // Анестезиол. и реаниматол. 1990. № 1. С. 19–22.
12. Дубикайтис А.Ю., Конюхова С.Г., Ковалев В.А. и др. // Анестезиология и реаниматология. 1994. № 1. С. 10–13.
13. Чернявский А.М., Маслов Л.Н., Пономаренко И.В. и др. // Кардиология. 1996. № 8. С. 35–38.
14. Егоров А.Е., Обруч Б.В., Касимов Э.М. // Клиническая офтальмология. 2002. Т. 3. № 2.
15. Шилов А.М. // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 2.
16. Неверов И.В. // ПМЖ. 2001. Т. 9. № 18.
17. McCord J.M. // New. Engl. J. Med. 1985. V. 312. P. 159–163.
18. Skjelbakken T., Valen G., Vaage J. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1996. V. 56. P. 431–439.
19. Janero D.R., Hreniule D. // Am. J. Physiol. 1996. V. 270. P. 1735–1742.
20. Белая О.Л., Байдер Л.М., Долина И.Г. и др. // Клиническая медицина. 2005. № 10. С. 57–60.

USE OF MEXIDOL ANTIOXIDANT IN CHD PATIENTS WHEN DOING CARDIAC SURGERY UNDER EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Ye.S. Trubitsyna, L.G. Kniazkova, V.V. Lomivorotov

When performing revascularization of the myocardium under extracorporeal circulation in CHD patients with a normal left ventricle transport function, use of mexidol in a total dose of 500 mg per 100–120 ml of fluid administered by drop infusion twice during 10–12 min (200 mg at the beginning of perfusion and 300 mg after establishment of flow in the heart) enables to normalize lipid peroxidation processes by the end of the first postoperative day. The state of those patients who received mexidol during operation and subsequent follow-up was improved as demonstrated by a reduced number of postoperative complications, a decrease in the duration of artificial pulmonary ventilation and a lesser length of postoperative hospital stay.