

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО КРЕАТИНФОСФАТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННЫМИ РЕЗЕРВАМИ МИОКАРДА

Бараев О.В.¹, Зотов А.С.¹, Ильин М.В.², Смирнова В.П.¹, Цыбин Н.В.¹

УДК: 616.132.2-089.843:616.127-008.6:612.172.5

¹ Областная клиническая больница, г. Ярославль

² Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Резюме

В статье представлены результаты использования экзогенного креатинфосфата для уменьшения частоты и степени развития ишемии, а также профилактики нарушений ритма сердца в периоперационном периоде у 360 больных ИБС со сниженными резервами миокарда, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование в условиях экстракорпорального кровообращения при использовании ингаляционной анестезии севофлураном. Установлено, что применение экзогенного креатинфосфата способствует сохранению жизнеспособности и восстановлению функциональной активности кардиомиоцитов при операциях, выполняемых в условиях искусственного кровообращения, предотвращает развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, облегчает восстановление синусового ритма, уменьшает частоту развития синдрома малого сердечного выброса и объем необходимой инотропной поддержки в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: креатинфосфат, аортокоронарное шунтирование, экстракорпоральное кровообращение, кардиоплегия

RESULTS OF EXOGENOUS PHOSPHOCREATINE USE IN CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY USING EXTRACORPOREAL CIRCULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH REDUCED MYOCARDIAL FLOW RESERVES

Barayev O.V., Zotov A.S., Ilyin M.V., Smirnova V.P., Tsybin N.V.

The results of exogenous creatine phosphate use for decrease of ischemia degree and arrhythmias prophylactics are presented in the paper. We performed CABG surgery during extracorporeal blood circulation in 360 patients with CAD and low myocardial reserve level using inhalation anesthesia with sevoflurane. It was established, that exogenous creatine phosphate contributes to preservation of cardiomyocytes viability and restoration of their functional activity at CABG surgeries during artificial blood circulation. The use of exogenous creatine phosphate prevents the development and progressing of CHF, facilitates restoration of a sinus rhythm, decrease the frequency of development of a low ejection volume syndrome and reduce the volume of necessary inotrope support in the postoperative period.

Keywords: creatine phosphate, bypass surgery, extracorporeal blood circulation, cardioplegia

Введение

Креатин (метил-гуанидо-уксусная кислота) — это натуральное, природное вещество, выделенное в 1832 году французским химиком Шеврёлем (Michel Eugène Chevreul) из скелетных мышц в мясном бульоне (франц. créatine, от греч. kréas, род. падеж kréatos — мясо), является азотсодержащей карбоновой кислотой, которая встречается у позвоночных. Участвует в энергетическом обмене в мышечных и нервных клетках. Процесс его биосинтеза в организме до конца не изучен. Он осуществляется из аминокислот глицина и аргинина, из которых образуется (в почках) гликоциамин, метилируемый затем аминокислотой метионином (в печени) до креатина. Синтезируется креатин в основном во время сна в количестве примерно 2–3 г в сутки. С кровью креатин доставляется к мышечным клеткам, где при помощи фермента креатинфосфокиназы (КФК) конвертируется в креатинфосфат (КФ). Примерно около 95% креатина запасается в скелетных мышцах, остальные — в сердце, мозге и яичках. КФ жертвует своей фосфатной группой в пользу АДФ, вновь превращая его в АТФ. Таким образом, в виде КФ креатин является «депо» макроэргических связей, используется для быстрого ресинтеза АТФ во время работы клетки [5]. Запасы КФ в мышечном волокне невелики, поэтому он используется в качестве источника энергии только на начальном этапе работы мышцы, до момента активизации других более мощных источников — анаэробного и затем аэробного гликолиза. По оконча-

нии работы мышцы запасы КФ в течение нескольких минут восстанавливаются [3]. Изучение молекулярного механизма нарушения сократимости сердца при инфаркте миокарда привело к выводам, не укладывающимся в общепринятые представления об энергетическом обмене сердца. В результате научных исследований выяснилось, что одним из неизвестных ранее регуляторов силы сокращения сердечной мышцы является креатин. Это открытие было сделано Е.И. Чазовым и внесено в Государственный реестр научных открытий СССР под № 187 с приоритетом от 6 ноября 1973 г. Сердечную недостаточность при ИБС можно объяснить плохим энергоснабжением миокарда. Но и в экспериментальных моделях, и при исследованиях, проведенных на больных с сердечной недостаточностью без ишемии миокарда, показано, что в миокарде снижены запасы КФ и активность КФК (катализирующей обмен фосфата между АТФ и креатином). Это свидетельствует о возможной роли снижения запасов энергии. В основе нарушений сократимости лежат нарушения метаболизма, структуры и функции кардиомиоцитов. В норме жирные кислоты и глюкоза распадаются в миокарде до углекислого газа и воды. При тяжелой гипоксии жирные кислоты не окисляются, а глюкоза распадается до молочной кислоты. Внутри клеток снижается рН, уменьшаются запасы макроэргических фосфатов — АТФ и КФ. Применение креатина может давать эргогенный эффект, увеличивая силу мышечных сокращений и продлевая анаэробную

работу. Нарушается работа Na^+ , K^+ — АТФазы; калий выходит из клетки, а натрий поступает внутрь. Имеются данные, доказывающие, что КФ в мышечной ткани (в частности, в сердечной мышце) способен выполнять не только роль депо легкомобилизуемых макроэргических фосфатных групп, но также роль транспортной формы макроэргических фосфатных связей, образующихся в процессе тканевого дыхания и связанного с ним окислительного фосфорилирования [4]. В условиях гипоксического, ишемического и реперфузионного повреждения экзогенный КФ проявляет органопротективную активность, в основе которой лежат внеклеточные эффекты (ингибирование агрегации тромбоцитов путем перевода АДФ в АТФ, увеличение пластичности эритроцитов, увеличение содержания АТФ в эритроцитах, что влечет за собой повышение кислородной емкости крови, улучшение микроциркуляции в органах и тканях организма, улучшение кровотока в зоне ишемического повреждения миокарда, коронаролитическая активность, «тропность» КФ к ишемизированной ткани) и сарколеммальные эффекты (упорядочивание структуры мембранных липидов) [2]. Будет ли повреждение преходящим или разовьется инфаркт миокарда, зависит от тяжести гипоксии и ее продолжительности. Нарушается реполяризация, что ведет к характерным изменениям на ЭКГ: инверсии зубца Т и — в тяжелых случаях — смещению сегмента ST. Преходящая депрессия сегмента ST обычно свидетельствует о субэндокардиальной ишемии, а подъем сегмента ST — об ишемии всей стенки миокарда. Ишемия нарушает возбудимость миокарда, вследствие чего возможны желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Экспериментальные исследования показали, что введение КФ в перфузат или его инфузия в кровеносную систему: стабилизирует сарколеммальную мембрану ишемизированных кардиомиоцитов, замедляет снижение сократительной способности сердечной мышцы при ишемии, ускоряет восстановление сократительной функции миокарда после реперфузии, препятствует развитию гипоксической контрактуры миокарда, уменьшает объем инфаркта миокарда за счет улучшения микроциркуляции в зоне ишемии, препятствует возникновению аритмии при ишемии и реперфузии миокарда, ингибирует агрегацию тромбоцитов и повышает пластичность мембран эритроцитов [9].

После введения в кровь, экзогенный КФ инактивируется значительно медленнее, чем АТФ. Кроме того, данное соединение обладает свойством избирательно накапливаться в тканях с повышенным уровнем метаболизма. Лучшее состояние сократительной функции миокарда должно означать более низкий уровень летальности и меньшую частоту осложнений инфаркта миокарда [6].

Были проведены исследования, в которых авторы при применении КФ в составе кардиоплегического раствора добились хороших результатов, а именно: значительного снижения эпизодов нарушения ритма в первые 24 часа после операций АКШ, частоты и дли-

тельности инотропной поддержки и лучшей защиты миокарда у большинства пациентов, а также сообщили данные о достоверном снижении количества случаев применения инотропной поддержки и аритмий, повышения энзимов — маркеров повреждения миокарда при введении препарата в состав кардиоплегического раствора [1, 8, 10].

С каждым годом среди больных ИМ неуклонно растет число пациентов пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, сниженными резервами миокарда и решение проблемы снижения летальности от инфаркта миокарда невозможно без разработки методов лечения и периоперационного обеспечения этой категории больных.

Цель исследования

Оценить результаты применения экзогенного КФ (препарата «неотон», Alfa Wassermann, Италия) при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) с экстракорпоральным кровообращением (ЭКК) для уменьшения частоты и степени периоперационной ишемии у пациентов со сниженными резервами миокарда и профилактики нарушений ритма в периоперационном периоде.

Материал и методы

Исследование проведено в течение 2008–2011 годов у 360 пациентов в возрасте 46–76 лет, мужчин 286 (79%), женщин 74 (21%), с оценкой по Euroscore 4–8 баллов, которым было выполнено АКШ в условиях ЭКК при использовании ингаляционной анестезии севофлюраном. Вводная анестезия выполняется севофлюраном на фоне премедикации фентанилом (2,5–5 мкг/кг). Поддержание анестезии севофлюраном 0,75–1,5 МАК при дополнительном введении фентанила. Анестезия на этапе ЭКК обеспечивалась подачей севофлюрана в оксигенатор в составе газовой смеси кислород/воздух с $\text{FiO}_2 = 0,4\text{--}0,6$ без изменения МАК. Перфузия проводилась в непulsирующем режиме с объемной скоростью перфузии 2,4–2,6 л/м². Гематокрит во время ЭКК составлял 25–30%, PaCO_2 35–40 мм рт.ст и PaO_2 110–260 мм рт.ст, не корригируемые по температуре тела. Исследование выполнялось при нормотермии, либо спонтанной гипотермии до 34,5–35°C. Пациенты были разделены на 3 группы: I (144 человека) — пациенты, которым выполнялось АКШ в условиях ЭКК без введения КФ, II (126 человек) — вводился КФ (препарат «неотон») в состав кардиоплегического раствора 4 г, затем при восстановлении ритма в/в струйно 4–16 г в зависимости от тяжести поражения миокарда и степени выраженности посткардиотомных нарушений, III (90 человек) — «неотон» вводился непосредственно перед ЭКК 4 г, затем при восстановлении ритма в/в струйно 4–16 г. Критерием выбора дозы также являлась тяжесть поражения миокарда и степень выраженности посткардиотомных нарушений. Группы были сопоставимы по

половому и возрастному составу, а также по тяжести исходного поражения сердца и коэффициенту шунтирования (таблица 1).

Пациенты с предоперационным и интраоперационным применением внутриаортальной баллонной контрпульсации в данное исследование не включались.

Результаты

Параметры, выбранные нами для оценки эффективности периоперационного применения неотона и их значения в группах представлены в таблице 2.

При применении неотона восстановление спонтанного синусового ритма чаще наблюдалось в I и во II группе (на 13 и 20%, соответственно), по сравнению с группой I.

Следует отметить, что нормализация сегмента ST во II и III группе происходила в операционной до перевода пациентов в отделение реанимации в 82% случаев, в I группе — в 22%. По нашим наблюдениям частота периоперационной ишемии миокарда (подтвержденная в динамике данными ЭКГ, ЭхоКГ, биохимическими показателями), не приведшая к развитию инфаркта миокарда в раннем послеоперационном периоде, во II и III группе отмечалась реже более чем в 3 раза. Применение инотропной поддержки было необходимо примерно в 2,5 раза чаще в I группе и достоверно не отличалось в группах II и III (рис. 1).

Среди больных с периоперационным инфарктом миокарда госпитальная летальность составила в I группе — 5 пациентов, во II группе — 2 пациента и в III группе — 1 пациент (рис. 2).

Заключение

Результаты выполненных к настоящему времени экспериментальных и клинических исследований показывают, что неотон оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны кардиомиоцитов, улучшает микроциркуляцию, положительно влияет на естественные механизмы энергетического гомеостаза мышечной и нервной ткани. Эти эффекты препятствуют возникновению неблагоприятных последствий острой ишемии и реперфузии ишемизированного миокарда, ишемии скелетной мускулатуры, гипоксии мозга. Применение экзогенного КФ (препарата «неотон») способствует ограничению очага некроза и препятствует возникновению аритмий при инфаркте миокарда, сохранению жизнеспособности и восстановлению функциональной активности кардиомиоцитов при операциях, выполняемых в условиях искусственного кровообращения, предотвращает развитие и прогрессирование сердечной недостаточности.

Применение КФ в составе кардиоплегического раствора при операциях с искусственным кровообращением облегчает восстановление синусового ритма, уменьшает частоту синдрома малого сердечного выброса и объем необходимой инотропной поддержки в послеоперационном периоде.

Табл. 1. Распределение пациентов по группам

Параметры	Группы пациентов		
	I (n = 144)	II (n = 126)	III (n = 90)
Возраст (лет)	58 ± 12	62 ± 10	60 ± 14
Пол (м/ж)	115 / 29	104 / 22	72 / 18
Длительность ЭКК (мин.)	87 ± 28	92 ± 25	90 ± 24
Длительность ишемии миокарда (мин.)	58 ± 10	61 ± 8	60 ± 12
Коэффициент шунтирования	3,3	3,2	3,2
Фракция выброса ЛЖ (по Симпсону, %)	47 ± 5	46 ± 8	45 ± 6

Табл. 2. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения КФ

Показатель	I группа (n = 144)	II группа (n = 126)	III группа (n = 90)
Спонтанное восстановление синусового ритма (%)	78	98,5*	91*
Смещение сегмента ST (подъем более 2 мм в V5 или депрессия более 1 мм в V5) (%)	18,5	7*	13
Потребность в инотропной поддержке более 1 часа в дозе ≥ 2мкг/кг/ч (%)	42	16*	18*
Частота превышения нормальных значений тропонина I (%)	42	11*	12,3*
Частота периоперационного инфаркта миокарда (по данным клиники + ЭКГ + динамика тропонина I) (%)	4,7	1,4*	1,45*
Летальность (чел. / %)	5 / 3,4	2 / 1,6	1 / 1,1

Примечание: оценка и анализ сегмента ST проводились по мониторным трендам от момента окончания ЭКК до перевода пациента в отделение реанимации, затем по данным ЭКГ. Знаком * отмечена достоверная разница данных с I группой (P < 0,05) по t-критерию Стьюдента.

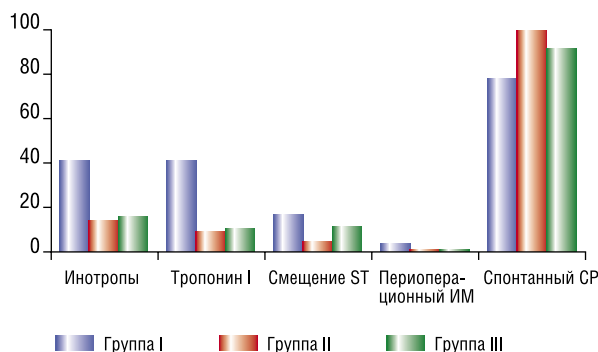


Рис. 1. Результаты клинико-лабораторных данных в группах пациентов

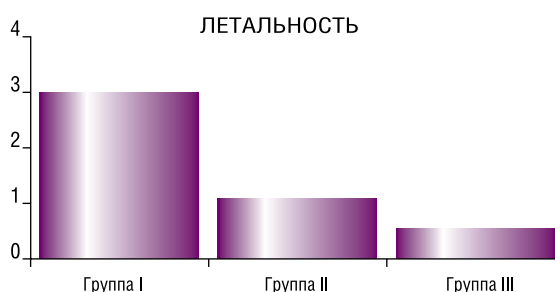


Рис. 2. Сравнение уровня госпитальной летальности в группах

Бараев О.В., Зотов А.С., Ильин М.В., Смирнова В.П., Цыбин Н.В.
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО КРЕАТИНФОСФАТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ
С ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННЫМИ РЕЗЕРВАМИ МИОКАРДА

Литература

1. Бокерия Л.А., Мовсесян Р.Р., Мусина Р.А. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1998. — №5. — С. 63–71.
2. Голиков А.П., Рябинин В.А., Крыжановский С.А. // Физиология человека. — 1998. — N 5. — С. 85–91.
3. Капелько В.Н., Куприянов В.В., Новикова Н.А., с соавт. Функциональное значение двух путей транспорта энергии в кардиомиоцитах // Кардиология. — 1992. — Т. 32. — № 4. — С. 71–74.
4. Фролькис Р.А., Воронков Г.С., Дубур Г.Я., Циомик В.А., Гомон И.В. Некоторые аспекты изучения активности креатинфосфокиназы в мембранах саркоплазматического ретикулума миокарда в условиях экспериментальной коронарной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1983. — № 5. 53 с.
5. Мари Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэлл В. Биохимия человека. Мир 1993. Том 1. — 788 с.
6. Chambers D.J., Kosker S., Takahashi A. et al. // Eur.J. Cardiothorac. Surg. — 1996. — Vol. 4. — P. 549.
7. Cisowski M., Bochenek A., Kuciewicz E. et al. // J. Cardiovasc. Surg (Torino). — 1996. — Vol. 37, № 6. — Suppl. I. — P. 75–80.
8. Mastoroberto P. et al. Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery // Curr Ther Res. — 1992. — Vol. 51. — P. 37–45.
9. Taegtmeyer H., Villalobos D.H. Metabolic support for the postischaemic heart // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 1552–1555.
10. Verma S., Fedak P.W.M., Weisel R.D. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 232.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бараев Олег Валерьевич
г. Ярославль, ул.Яковлевская д. 7, ЯОКБ
e-mail: oleg.baraev@mail.ru
Тел.: +7 (915) 967-50-20