

НИТРОВАЗОРЕГУЛЯТОРЫ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ. НИТРОГЛИЦЕРИН ИЛИ НИТРОПРУССИД НАТРИЯ?

Г. В. Лобачёва, М. М. Рыбка, Г. В. Юдин

NITROVASOREGULATORY AGENTS DURING CARDIAC SURGERY UNDER EXTRACORPOREAL CIRCULATION: NITROGLYCERIN OR SODIUM NITROPRUSSIDE?

G. V. Lobacheva, M. M. Rybka, G. V. Yudin

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, г. Москва

В статье освещены вопросы реакции тонуса стенки артериол и капиллярного кровотока во время проведения искусственного кровообращения. Указано, что нарушение тока крови по микрососудам ведёт к гипоксии тканей и является причиной органной дисфункции в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. Отток значительной части объёма циркулирующей крови в кардиотомный резервуар, гипотермия и ламинарный кровоток определяются как основные факторы, приводящие к нарушениям микроциркуляции во время искусственного кровообращения. Обоснована необходимость фармакологического воздействия на тонус микрососудов во время и после экстракорпоральной перфузии. Дана сравнительная фармакологическая характеристика основных нитроvasодилататоров, применяемых в кардиоанестезиологии, – нитроглицерина и нитропруссид натрия. Приведены данные об эффективности этих препаратов во время операций на открытом сердце с применением искусственного кровообращения.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, натрия нитропруссид, микроциркуляция.

The paper covers the reaction of arteriolar wall tone and capillary blood flow under extracorporeal circulation. Impaired microvascular blood flow is stated to give rise to tissue hypoxia and to cause organ dysfunction in cardiosurgical patients in the postoperative period. Much of circulating blood outflow to the cardiotomy reservoir, as well as hypothermia and laminar blood flow are denoted as the major factors leading to impaired microcirculation under extracorporeal circulation. That microvascular tone should be pharmacologically affected during and after extracorporeal perfusion is justified. Comparative pharmacological characteristics are provided for essential nitrovasodilators used in cardiac anesthesia, such as nitroglycerin and sodium nitroprusside. Data are given on the efficacy of these drugs during open heart surgery using extracorporeal circulation.

Key words: extracorporeal circulation, sodium nitroprusside, microcirculation.

Технология искусственного кровообращения (ИК) применяется в кардиохирургии уже около шестидесяти лет, но, несмотря на очевидный прогресс в конструкции аппарата ИК, оксигенаторов и магистралей, проблемы нефизиологичности экстракорпоральной перфузии по-прежнему актуальны. Очень часто ИК ассоциируется с активацией системного воспалительного ответа при контакте крови с полимерными стенками контура аппарата ИК, нарушениями свёртывающей системы и разрушением форменных элементов в процессе работы роликовых насосов. Существуют и другие мнения [14], предполагающие, что особенности этой технологии, а именно ламинарный кровоток, гипотермия и отток значительной части объёма циркулирующей крови в кардиотомный резервуар, гораздо более значимы в патогенезе развития значительной части послеоперационных осложнений, так как

именно эти факторы ведут к рефлекторному изменению тонуса микрососудов. Спазм прекапиллярных артериол ведёт к обеднению капиллярного кровотока и нарушению перфузии тканей, развитию тканевой гипоксии. Именно нарушением капиллярного кровотока и гипоксией тканей обусловлены такие распространённые в ближайшем послеоперационном периоде в кардиохирургии осложнения, как метаболический ацидоз, гиперлактатацидемия, гипергликемия. К исходу первых-вторых суток после операции [18] это приводит к развитию органной дисфункции той или иной степени, проявления которой включают неолигурические нарушения функции почек, снижение оксигенирующей способности лёгких, снижение конъюгации билирубина в печени, постперфузионное нарушение моторики кишечной стенки, отёк головного мозга, которые в тяжёлых случаях приобретают

характер синдрома полиорганной недостаточности.

Для предотвращения всех этих осложнений необходимо поддерживать и регулировать капиллярный кровоток. Причём эта задача актуальна не только во время ИК, но и в постперфузионном периоде, поскольку, во-первых, момент отключения ИК сопровождается резким изменением минутного объёма кровообращения, даже в отсутствие недостаточности насосной функции сердца, во-вторых, у многих пациентов, перенесших реконструкцию клапанного аппарата, сердечная недостаточность присутствует как таковая. И тот и другой фактор приводит к спазму артериол и нарушению микроциркуляции.

Для поддержания достаточного капиллярного кровотока и тканевой перфузии абсолютно необходимым и очевидным является обеспечение адекватного сердечного выброса до и после ИК и объёмной скорости перфузии. Не менее важно обеспечить хорошее наполнение сосудистого русла до начала перфузии, что позволяет нивелировать реакцию микрососудов, характерную для острой кровопотери. Анестезиологу также необходимо иметь возможность прямого воздействия на тонус микрососудов. Используемые для этих целей лекарственные препараты должны обладать быстрым началом действия, дозозависимым эффектом, коротким периодом элиминации, хорошей управляемостью и минимумом побочных действий. Множество применяемых в анестезиологии препаратов влияют на сосудистый тонус. Это – ингаляционные анестетики, ганглиоблокаторы, антагонисты кальция, блокаторы адренорецепторов, нейролептики, бензодиазепины и др. Но более всего перечисленным требованиям отвечают нитровазодилаторы [16]. Самые распространённые в практике анестезиолога – это органические нитраты, в первую очередь нитроглицерин и нитропруссид натрия.

Нитроглицерин, или тринитрат глицерина (химическая структура показана на рис. 1) – периферический вазодилатор смешанного типа с преимущественным влиянием на венозные сосуды. Механизм действия состоит в высвобождении оксида азота II из молекулы нитроглицерина при взаимодействии с аминокислотами. Увеличение содержания свободного оксида азота (NO) активизирует гуанилатциклазу и увеличивает содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках сосудов. Повышение концентрации цГМФ приводит к расслаблению гладкомышечных волокон (преимущественно венул). При внутривенном введении вызывает быстрое уменьшение преднагрузки на сердце за счёт расширения периферических вен. В больших дозах нитроглицерин оказывает артериолодилатирующее действие.

Нитроглицерин применяется в клинической практике со второй половины XIX в., вначале как

средство лечения артериальной гипертензии, а затем как антиангинальный препарат. Широкое применение нитроглицерина в кардиохирургии продолжается с момента её становления. Помимо антиангинального и коронаролитического эффекта чрезвычайно полезным оказалось его свойство снижать преднагрузку на сердце за счёт своеобразного депонирования крови в венозной системе. Однако это становится недостатком при использовании нитроглицерина в качестве артериодилататора.

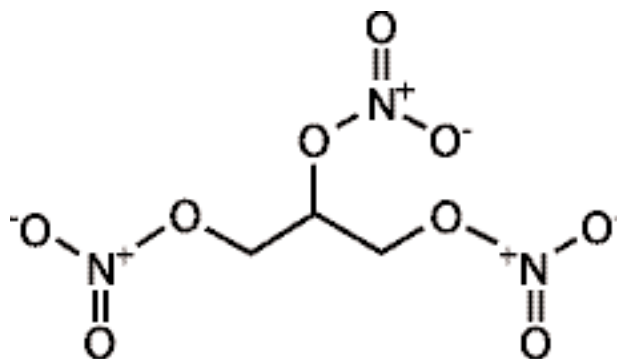


Рис. 1. Химическая структура молекулы нитроглицерина

Натрия нитропруссид – это нитровазодилатор, оказывающий выраженное артериодилатирующее действие, что выгодно отличает его от других препаратов данной группы, в частности нитроглицерина, действующего преимущественно на вены. Химическая структура представлена на рис. 2. Вазодилатирующее действие натрия нитропруссида опосредуется, как и у нитроглицерина, оксидом азота, который образуется в результате отсоединения от молекулы NO-группы. Оксид азота проникает из эндотелия в гладкомышечные клетки сосудов, стимулирует образование цГМФ [20]. Вазодилатация наступает быстро, эффект длится короткое время. Введение натрия нитропруссида осуществляется путём постоянной инфузии в дозе от 0,2 до 8 мкг/(кг · м⁻¹) [1], максимально разрешенная доза 10 мкг/(кг · м⁻¹) в течение 10 мин [2].

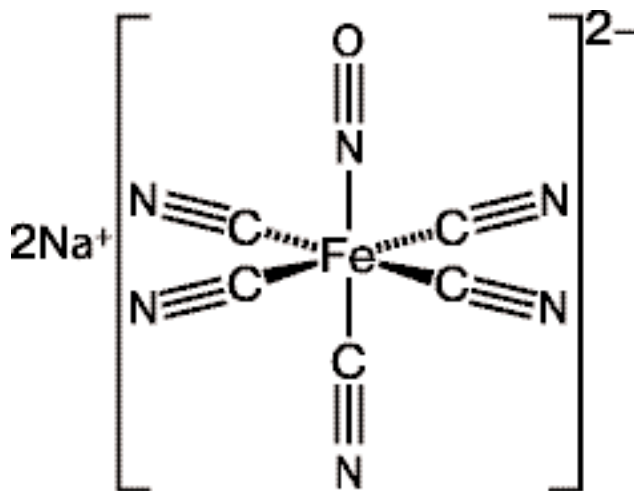


Рис. 2. Химическая структура нитропруссида натрия

Доказано, что у больных с послеоперационной сердечной недостаточностью (сердечный индекс менее $2,5 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$), давление заклинивания лёгочных капилляров (ДЗЛК) – 15 мм рт. ст. , общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) – $2500 \text{ дин} \cdot \text{см} \cdot \text{с}^{-5}$, терапия катехоламинами) сочетание кардиотонической поддержки с натрия нитропруссидом обеспечивает снижение давления в лёгочной артерии на 20%, центрального венозного давления (ЦВД) – на 17% и увеличивает сердечный выброс на 9% от исходного уровня [6]. Применение натрия нитропруссида в доперфузионном периоде у пациентов с недостаточностью митрального и/или аортального клапанов обеспечивает уменьшение фракции регургитации и увеличение сердечного выброса за счёт снижения системного сосудистого сопротивления. В постперфузионном и послеоперационном периодах в комплексе с адекватной инфузионной терапией натрия нитропруссид способствует снижению работы сердца в результате уменьшения пред- и постнагрузки, что особенно важно после коррекции митральных пороков и септальных дефектов [1], в отличие от нитроглицерина, влияющего лишь на преднагрузку [7].

Наряду с антагонистами кальция натрия нитропруссид используется для контроля артериального давления у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Он может вызывать незначительную тахикардию за счёт снижения преднагрузки и увеличения ёмкости сосудистого русла [11, 12, 15]. Однако имеются данные, что применение изофлурана в данной ситуации является более предпочтительным в связи с большей управляемостью гемодинамики в послеперфузионном периоде [21]. Нитроглицерин, как наиболее часто применяемый в подобных ситуациях препарат, не является оптимальным средством терапии тяжёлой артериальной гипертензии в связи с необходимостью введения болюсов для достижения артериодилатирующего эффекта, продолжительность которого невелика [13]. Более того, было доказано, что инфузия нитроглицерина не уменьшает частоту эпизодов ишемии и инфаркта миокарда у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [23].

Натрия нитропруссид применяется для проведения контролируемой гипотензии [19], необходимой в интенсивной терапии и доперфузионном ведении больных расслаивающей аневризмой аорты и в некоторых случаях после имплантации сосудистых кондуитов [3, 6]. Использование для этих целей нитроглицерина ограничено необходимостью периодического введения высоких доз препарата. Имеются данные, что применение нитроглицерина для контролируемой гипотонии приводит к снижению

тромбоцитарной функции за счёт накопления цГМФ в тромбоцитах [5]. В связи с выраженным гипотензивным эффектом натрия нитропруссид используется для лечения тяжёлой артериальной гипертензии, включая гипертонический криз [2]. Не вызывает сомнения и возможность применения натрия нитропруссиды в процессе ИК.

Побочными действиями натрия нитропруссиды являются возможность вызывать цианидную интоксикацию при введении высоких доз препарата [2, 8, 22] и синдром обкрадывания за счёт коронаролитического эффекта [1]. Впрочем, цианидная интоксикация эффективно предупреждается инфузией тиосульфата натрия [8]. Опасения о возможном развитии синдрома обкрадывания в сосудистых бассейнах головного мозга не нашли подтверждения. При гипотермической перфузии не было отмечено артериодилатирующего действия нитропруссиды на сосуды мозга [17]. Натрия нитропруссид способен увеличивать концентрацию лактата крови в результате блокады цианидами электронтранспортной цепи митохондрий с активацией анаэробного гликолиза, уменьшение которой происходит при снижении дозы [5, 22]. Было также показано, что продукция токсических метаболитов в процессе экстракорпоральной перфузии даже у детей с малой массой тела происходит только при дозах нитропруссиды свыше $4 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин}^{-1})$ [9].

В рамках проводимой в НЦССХ работы по изучению возможностей медикаментозной регуляции микроциркуляции во время операций с ИК проводили сравнение эффекта постоянной инфузии нитроглицерина и нитропруссиды у пациентов, оперированных по поводу приобретённых пороков сердца.

В данное исследование были включены 19 пациентов, перенесших коррекцию пороков митрального клапана, не вошли больные с критическим стенозом митрального клапана, ИБС, сахарным диабетом и тяжёлой сопутствующей соматической патологией. Инфузия вазодилататора начиналась до кожного разреза, продолжалась в течение всей операции, включая ИК.

В первой группе (9 пациентов) применялся нитроглицерин в дозе $0,44 \pm 0,1 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин}^{-1})$, во второй (10 пациентов) – натрия нитропруссид $0,56 \pm 0,27 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин}^{-1})$. Больные обеих групп были идентичны по возрасту, полу, характеру проведенного хирургического вмешательства, времени ИК и пережатия аорты.

Использовали стандартную методику анестезиологического обеспечения. Индукция: мидазолам – $0,2 \text{ мг}/\text{кг}$, фентанил – $5 \text{ мкг}/\text{кг}$, рокуроний – $0,9 \text{ мг}/\text{кг}$. Поддержание анестезии: фентанил – $5 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}^{-1})$, пропофол – $5 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}^{-1})$ или

мидазолам – 0,1 мг/(кг · ч⁻¹), рокуроний – 0,5 мг/(кг · ч⁻¹). Волемиическая нагрузка в доперфузионном периоде составила 15–20 мл/кг. У всех пациентов восстановился синусовый ритм либо была проведена бифокальная предсердно-желудочковая стимуляция. В качестве кардиотонической поддержки в постперфузионном периоде в обеих группах применяли инфузию адреналина ($0,07 \pm 0,020$ и $0,07 \pm 0,022$ мкг/(кг · мин⁻¹) и допамина ($5,4 \pm 1,3$ и $5,9 \pm 1,1$ мкг/(кг · мин⁻¹) соответственно). Всем пациентам устанавливали катетер Свана – Ганса и проводили мониторинг центральной гемодинамики (ЧСС, АД, ЦВД, ДЗЛК, СИ, ОПСС). Важным показателем, отражающим состояние микроциркуляции, также считали разницу температуры кожи (температура оболочек) и температуры в прямой кишке (температура ядра). Сравнение этих показателей в группах проводили через 60 мин после окончания ИК.

Было обнаружено достоверно более низкое значение ОПСС и температурного градиента в группе больных, получавших нитропруссид. Системное сосудистое сопротивление зависит от тонуса прекапиллярных артериол, стенка которых, в свою очередь, является мишенью для действия нитропруссида натрия и в гораздо меньшей степени – нитроглицерина. Это наглядно подтверждается полученными данными – снижением ОПСС в группе пациентов, получавших нитропруссид. От тонуса стенки прекапиллярных артериол зависит и капиллярный кровоток. Спазм артериол неминуемо приведёт к запустеванию капилляров, нарушению тканевой перфузии и, как следствие, к росту температурного градиента ректум-кожа. Снижение этого показателя в группе пациентов, получавших во время

операции нитропруссид натрия, свидетельствует о его более эффективном влиянии на капиллярный кровоток.

Сердечный выброс и сердечный индекс определяются большим количеством факторов. Сократительная способность миокарда зависит в том числе и от постнагрузки. Наиболее весомый компонент постнагрузки – это периферическое сосудистое сопротивление. Прирост ОПСС может послужить причиной снижения сократимости миокарда вследствие увеличения работы сердца. Снижение сердечного выброса в свою очередь приводит к снижению перфузии клеток юкстагломерулярного аппарата, выбросу ренина и росту ОПСС. Не всегда снижение сократительной способности миокарда удаётся корректировать, применяя катехоламины. Важным и необходимым компонентом лечения острой левожелудочковой недостаточности, которая всегда присутствует в ближайшем постперфузионном периоде, особенно при пороках митрального клапана, должно быть снижение ОПСС. При прочих равных условиях можно было бы ожидать увеличения сердечного выброса у пациентов с меньшей постнагрузкой. Однако в нашем исследовании прирост СИ при равной кардиотонической поддержке в двух группах оказался статистически недостоверен (см. табл.). Это мы связываем с маленькой выборкой, а также с большим числом факторов, влияющих на величину СИ.

Таким образом, нитропруссид натрия является проверенным и более эффективным и безопасным средством коррекции сосудистого тонуса у пациентов с приобретенными пороками сердца, оперируемых с применением ИК.

Таблица

Краткая характеристика пациентов

Показатель	Группа I	Группа II	P
СИ, л/(мин · м ²)	$3,21 \pm 0,27$	$3,34 \pm 0,16$	$p > 0,05$
ОПСС, дин · см · с ⁻⁵	1761 ± 99	1471 ± 130	$p < 0,05$
$\Delta t, C^{\circ}$	$5,23 \pm 0,93$	$3,17 \pm 0,66$	$p < 0,05$

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Научный центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А. Н. Бакулева РАМН**
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Лобачева Галина Васильевна
доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной
терапии.
Тел.: (495) 414-75-16.
E-mail: lobachevagala@mail.ru.

Рыбка Михаил Михайлович
кандидат медицинских наук,
заместитель руководителя
отдела АРИТ
по анестезиологии.
Тел.: (495) 414-77-72.

Юдин Геннадий Викторович
врач-анестезиолог отдела АРИТ.
Тел.: (495) 414-77-71.
E-mail: yudingv@rambler.ru.

Литература

1. Бунятян А. А., Трекова Н. А. Руководство по кардиоанестезиологии. – М., 2005. – С. 146.
2. Марино П. Л. Интенсивная терапия. Пер. с английского под ред. Зильбера А. П. – М., 2010. – С. 233-236.
3. Хенсли Ф. А. Практическая кардиоанестезиология. Перевод с английского под ред. Бунятяна А. А. – М., 2008.
4. Aoki H., Inoue M., Mizobe T. et al. Platelet function is inhibited by nitric oxide liberation during nitroglycerin-induced hypotension anaesthesia // *Brit. J. Anaesthesiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 476-481.
5. Bisset I. K., Butler A. R., Glidewell D. C., Reglinski J. Sodium nitroprusside and cyanide release: reasons for re-appraisal. *British Journal of Anaesthesiology*, 1981, P. 1015-1018.
6. Dentz M. E., Lubarsky D. A., Smith L. R. et al. A comparison of amrinone with sodium nitroprusside for control of hemodynamics during infrarenal abdominal aortic surgery // *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.* – 1995. – Vol. 9. – P. 486-490.
7. Hachenberg T., Mollhoff T. et al. Cardiopulmonary effects of enoximone or dobutamine and nitroglycerin on mitral valve regurgitation and pulmonary venous hypertension // *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.* – 1997. – Vol. 11. – P. 453-457.
8. Hall V. A., Guest J. M. Sodium nitroprusside – induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulfate prophylaxis // *Amer. J. Crit. Care.* – 1992. – Vol. 1. – P. 19-25.
9. Kazim R., Whittington R. A., Jamdar N. et al. Cyanide Production from Nitroprusside during Hypothermic Cardiopulmonary Bypass in Children // *J. Amer. Soc. Anesthesiol.* – 1994. – Vol. 81. – P. A1396.
10. Kieler-Jensen N., Houltz E., Ricksten S. E. A comparison of prostacyclin and sodium nitroprusside for the treatment of heart failure after cardiac surgery // *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.* – 1995. – Vol. 9. – P. 641-646.
11. Miller D. R., Mullen J. C., Weisel R. D. et al. Comparison of Diltiazem, Nifedipine and Nitroprusside in the Treatment of Post-Cardiopulmonary Bypass Hypertension // *J. Amer. Soc. Anesthesiol.* – 1986. – Vol. 65. – P. A75(abstract).
12. Mollhoff T., Van-Aken H., Mulier J. P. et al. Effects of urapidil, ketanserin and sodium nitroprusside in venous admixture and arterial oxygenation following coronary artery bypass grafting // *Brit. J. Anesthesiol.* – 1990. – Vol. 64. – P. 493-497.
13. Muikku O., Hynynen M., Salmenpera M. et al. Vasodilator properties of nitroglycerin and isosorbide dinitrate during cardiopulmonary bypass // *Brit. J. Anaesthesiol.* – 1992. – Vol. 68. – P. 376-380.
14. Poswal P., Mehta Y., Juneja R. et al. Comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow during cardio-pulmonary bypass // *Ann. Card. Anesth.* – 2004. – Vol. 7. – P. 44-50.
15. Powroznyk A. V. V., Vuylsteke A., Naughton C. et al. Comparison of clevidipine with sodium nitroprusside in the control of blood pressure after coronary artery surgery // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2003. – Vol. 20. – P. 697-703.
16. Rodgi G., Wild K., Behr R. et al. Effects of desflurane and isoflurane on systemic vascular resistance during hypothermic cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.* – 1997. – Vol. 11. – P. 54-57.
17. Rogers A. T., Prough D. S., Gravlee G. P. et al. Sodium nitroprusside infusion does not dilate cerebral resistance vessels during hypothermic cardiopulmonary bypass // *Anesthesiology.* – 1991. – Vol. 74. – P. 820-826.
18. Shinde S. B., Golam K. K., Kumar P. et al. Blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for valvular heart surgery // *Ann. Card. Anaesth.* – 2005. – Vol. 8. – P. 39-44.
19. Spaniol S. E., Bond E. F., Brengelmann G. L. et al. Shivering following cardiac surgery: predictive factors, consequences, and characteristics // *Amer. J. Crit. Care.* – 1994. – Vol. 3. – P. 356-367.
20. Tinker J., Michenfelder J. Sodium Nitroprusside: Pharmacology, Toxicology and Therapeutics // *J. Amer. Soc. Anesthesiol.* – 1976. – Vol. 45. – P. 340-352.
21. Tugrul M., Pembeci K., Zamci E. et al. Comparison of the effects of sodium nitroprusside and isoflurane during rewarming on cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.* – 1997. – Vol. 11. – P. 712-717.
22. Wildsmith J. A., Drummond G. B., Macrae R. C. Metabolic effects of induced hypotension with trimetaphan and sodium nitroprusside // *Brit. J. Anaesthesiol.* – 1979. – P. 875-879.
23. Zvara D. A., Groban L., Rogers A. T. et al. Prophylactic nitroglycerin did not reduce myocardial ischemia during accelerated recovery management of coronary artery bypass graft surgery patients // *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.* – 2000. – Vol. 14. – P. 571-575.