

РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА ОБЪЕМ/ВРЕМЯ – СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ КАРДИОПЛЕГИИ КУСТОДИОЛОМ

Киряев А.А.¹, Травин Н.О.*², Семитко С.П.¹, Иоселиани Д.Г.¹,
Панков А.Н.¹, Чернышева И.Е.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

² ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.39.95.004

Резюме. Описан оригинальный показатель – объемно-временной коэффициент кардиоплегического раствора (КОВ КР), который косвенно отражает адекватность защиты миокарда методом кардиopleгии при проведении кардиохирургических операций; приведена методика его вычисления. Продемонстрирована возможность расчета с помощью КОВ оптимального объема кардиоплегического раствора в зависимости от предполагаемой длительности пережатия аорты. Показана эффективность и надежность кардиopleгии, выполняемой путем инфузии уменьшенных объемов Кустодиола (1000–1500 мл). Намечены перспективы оптимизации защиты миокарда на основе более равномерного распределения Кустодиола при его фракционной инфузии.

Ключевые слова: Кустодиол, эффективность защиты миокарда, коэффициент объем/время, малообъемная кардиopleгия, однократная кардиopleгия, повторная кардиopleгия.

Актуальность

Несмотря на то, что в течение полувека кардиopleгия была применена в ходе кардиохирургических вмешательств у миллионов пациентов во всем мире, продолжается поиск путей оптимизации защиты миокарда. Известны более 150 растворов, предназначенных для кардиопротекции во время проведения хирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения (ИК) [1]. Регулярно появляются публикации, анализирующие и даже доказывающие преимущества и недостатки различных вариантов, относящихся к составу кардиopleгии (кристаллоидная или кровяная, с добавлением различных субстратов или без), оптимальной температуре (тепловая, прохладная, холодная), путям доставки к миокарду (антеградный, ретроградный или комбинированный). Меньше внимания уделяется кратности и дозированию инфузий кардиоплегического раствора. Наиболее популярной методикой является кровяная кардиopleгия, подразумевающая многократные повторные введения [2]. При этом распространенной и интуитивно понятной идеей является то, что короткие интервалы (15 мин) между инфузиями обеспечивают лучшую защиту миокарда

CALCULATING THE VOLUME/TIME RATIO – A WAY TO OPTIMIZE CARDIOPLEGIA CUSTODIOL

Kiryayev A.A.¹, Travin N.O.*², Semitko S.P.¹, Ioseliani D.G.¹, Pankov A.N.¹, Chernysheva I.E.¹

¹ Scientific and practical center of interventional cardiology of the first Moscow state medical University I. M. Sechenov, Moscow

² Central military clinical hospital. P.V. Mandryka, Moscow

Abstract. The article describes a new indicator – the volume/time ratio (VTR), which reflects the adequacy of cardioplegia during cardiac surgery. The method for its calculation is given. The possibility of calculating the required volume of a cardioplegic solution depending on the expected duration of aortic clamping with the help of a VTR has been demonstrated. The effectiveness and reliability of cardioplegia performed by infusion of reduced Custodiol volumes (1000–1500 ml) was shown. Prospects for optimizing myocardial protection based on a smoother Custodiol distribution with its fractional infusion during aortic clamping, have been outlined.

Keywords: Custodiol®, the effectiveness of myocardial protection, volume/time ratio, low-dose cardioplegia, single-shot cardioplegia, multi-dose cardioplegia.

[3]. Рядом специалистов допускается возможность увеличения интервалов между введениями до 30 минут; имеются сообщения и об эффективности 60-минутных интервалов [4]. В то же время, привлекательной для многих специалистов остается альтернативная идеология, основанная на однократной высокообъемной инфузии раствора, обеспечивающей кардиопротекцию на длительный временной интервал. На практике, одни хирурги чувствуют себя более уверенно при повторных введениях кардиopleгии, в то время как другие предпочитают однократную инфузию.

Разработка и внедрение в клиническую практику метода защиты миокарда на основе раствора Кустодиола сыграли важную роль в развитии кардиохирургии. Первым в России, о результатах применения кардиopleгии Кустодиолом сообщил М.Л. Семеновский в 1998 г. [5]. Известно, что однократная инфузия 2–4 литров Кустодиола обеспечивает надежную защиту миокарда на срок до 3 часов пережатия аорты, что, в большинстве случаев, является достаточным для выполнения вмешательства на сердце любой сложности. Тем не менее, конкретных сведений о требуемой дозировке Кустодиола в зависимости от длительности пережатия аорты в доступной литера-

* e-mail: dr.travin@mail.ru

туре не содержится. Следует отметить, что, например, в инструкции фирмы-производителя (дата регистрации: 21.07.2008) [6] имеется довольно много нечетких формулировок и рекомендаций, на которые обращено внимание, в частности, в публикациях [7; 9], и в настоящее время она дословно не соблюдается. Так, в ней указано: «флакон или пакет расположен на высоте 140–150 см над уровнем сердца, а после остановки сердца... флакон или пакет расположен на высоте 50–70 см над уровнем сердца». На практике инфузию осуществляют с помощью ролликового насоса аппарата ИК, разумеется, с соблюдением требуемого гидродинамического давления. В отношении объема вводимого Кустодиола указано только следующее: «скорость подачи – 1 мл на 1 г оценочной массы сердца¹ (у взрослых масса сердца составляет в норме 0,5% от массы тела, у детей – 0,6%)»; также указано: «время перфузии... должно составлять не менее 6–8 мин для достижения концентрационного и температурного равновесия в области миокарда». Путем достаточно простого подсчета можно прийти к заключению, что объем инфузии Кустодиола должен составлять от 2000 мл до 3000 мл (в зависимости от массы пациента). Опыт показывает, что введение такого количества кардиоплегического раствора подразумевает обязательную аспирацию перфузата из правого предсердия в утиль или в Cell Saver с целью недопущения его попадания в системную циркуляцию. Тем не менее, даже в этом случае возможны характерные негативные эффекты «полнообъемной» кардиopleгии – выраженная гемодилюция, электролитный дисбаланс и, как следствие, удлиненный период восстановления сердечной деятельности. В то же время, выполнение абсолютного большинства кардиохирургических операций требует значительно меньшего времени пережатия аорты, чем обеспечивает инфузия Кустодиола в полном объеме. Поэтому на протяжении достаточно длительного времени изучаются возможности применения меньших объемов Кустодиола для защиты миокарда [7–10]. Детальный анализ модифицированных методик кардиopleгии Кустодиолом приведен в исследовании Т.А. Истомина с соавт., (2017). При этом практически не изучены варианты защиты миокарда посредством дробной инфузии кардиоплегического раствора.

В связи с отсутствием объективной информации о возможности отступления от базовой схемы кардиopleгии Кустодиолом представляет научно-практический интерес поиск ответов на следующие вопросы. В какой степени можно безопасно уменьшать объем Кустодиола и изменять интервалы между повторными инфузиями (в случае схемы дробного введения)? Можно ли оптимизировать защиту миокарда путем более равномерного распределения объема кардиopleгии по эпизодам введения? Следует отметить, что, к сожалению, исследований в этом направлении, базирующихся на принципах доказательной медицины, явно недостаточно [3; 8; 10].

Концепция

Согласно меткому выражению одного из «классиков» кардиопротекции Geoffrey P. Dobson: «Кардиopleгия это стратегия покупки биологического времени за фармакологическую валюту» [11]. Соответственно, можно предположить, что между фармакологической «валютой» и «купленным» за нее временем существует некий «обменный курс». При этом оба критерия – объем введенного кардиоплегического раствора и время пережатия аорты – легко поддаются количественной оценке. Соответственно, можно вычислить индекс (коэффициент), как отношение этих показателей; здесь и далее мы будем употреблять термин «Коэффициент Объем/Время» (КОВ). Размерность КОВ, в зависимости от числителя и знаменателя, может быть мл/мин или мин/мл (что менее удобно в практическом применении). Мы остановились на первом варианте:

$$\text{КОВ} = V/t,$$

где: V – объем кардиоплегического раствора, мл; t – время пережатия аорты, мин. Если допустить, что защита миокарда Кустодиолом более-менее равномерно распределена на протяжении всего периода выключения сердца из кровообращения (поскольку не доказано обратное), то смысл вычисления КОВ заключается в определении вышеупомянутого «обменного курса».

Итак, исходя из рекомендованных инструкцией производителя Кустодиола объемных и временных значений, обеспечивающих полноценную защиту миокарда, вычисленный КОВ будет составлять от 11,1 мл/мин (2000 мл / 180 мин) до 16,7 мл/мин (3000 мл / 180 мин).

В этой связи представляет научно-практический интерес анализ эффективности защиты миокарда уменьшенными объемами кардиоплегического раствора, в том числе при дробных инфузиях Кустодиола, на основе расчета КОВ и определения его соответствия целевым значениям.

Цель исследования – обосновать полезность расчета КОВ, как критерия оценки эффективности (достаточно-сти) кардиопротекции.

Материалы и методы

Подвергнуты ретроспективному анализу клинические данные 30 пациентов в возрасте от 48 до 78 лет (22 мужчин и 8 женщин), отобранных из базы данных 175 пациентов, оперированных в условиях ИК в течение одного года в Центре интервенционной кардиоангиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Спектр хирургических вмешательств включал протезирование аортального клапана, протезирование/пластику митрального клапана, сопутствующие вмешательства на трикуспидальном клапане, коррекцию патологии восходящей аорты, пластику аневризмы ЛЖ, большинство из которых

¹ Вероятно, имеется в виду 1 мл/мин на 1 г оценочной массы сердца.

сопровождались коронарным шунтированием. В это исследование не включены пациенты с изолированным коронарным шунтированием, так как кардиопротекция в ходе их выполнения имеет ряд особенностей, и показатели КОВ у них будут проанализированы в отдельной работе.

С 2001 г. основным методом кардиопротекции в Центре при операциях на сердце (более 2300 оперативных вмешательств) является комбинированная малообъемная кардиоплегия Кустодиолом. При этом сначала антеградно, в корень аорты с помощью роликового насоса вводили небольшой инициальный объем кровяной гиперкалиевой кардиopleгии на основе раствора Бакберга – 200–300 мл, в соотношении перфузат/калий 4:1. Сразу после этого проводили инфузию охлажденного до 4 °С официального раствора Кустодиол в объеме 700–1000 мл. Еще одной особенностью техники защиты миокарда были повторные инфузии (в 70% случаев) Кустодиола – 300–500 мл через каждые 40–60 мин (сходные методики кардиopleгии Кустодиолом приведены в литературе ранее, в частности, в публикации Чичериной Н.И. с соавт. [10]). Все вмешательства выполняли в условиях умеренной системной гипотермии (30–32 °С).

КОВ рассчитывали в следующих вариантах: $KOV_{общ}$ – отношение всего объема кардиopleгии к общему времени пережатия аорты; KOV_1 – отношение объема первой инфузии ко времени между первой и второй инфузией; KOV_2 – отношение объема второй инфузии ко времени между второй инфузией и снятием зажима с аорты (или третьей инфузией) и так далее (в зависимости от количества инфузий Кустодиола).

Поскольку, по выражению Yves D. Durandy: «Кардиopleгия по-прежнему остается концепцией без четких и специфических клинических признаков» [3], в качестве косвенных критериев, которые могут характеризовать адекватность защиты миокарда, в исследовании были использованы: тип восстановления сердечной деятельности; ЭКГ-признаки ишемии/инфаркта миокарда; общая и сегментарная сократимость миокарда (ЭхоКГ в послеоперационном периоде); нарушения ритма и проводимости; потребность в инотропных препаратах; необходимость вспомогательного ИК, и/или внутриоральной баллонной контрпульсации; длительность искусственной вентиляции легких. Также проведен поиск вероятной связи величины КОВ с кардиальными послеоперационными осложнениями.

Результаты

Анализ $KOV_{общ}$ для общей группы пациентов показал нормальное распределение, со средним значением 19 ± 7 мл/мин (Рис. 1).

При сравнении величины KOV_1 среди 14 пациентов, которым инфузия Кустодиола выполнена однократно (для них KOV_1 равен $KOV_{общ}$), и KOV_1 у 16 пациентов с повторными инфузией установлено, что при единственной инфузии распределение КОВ было по-прежнему

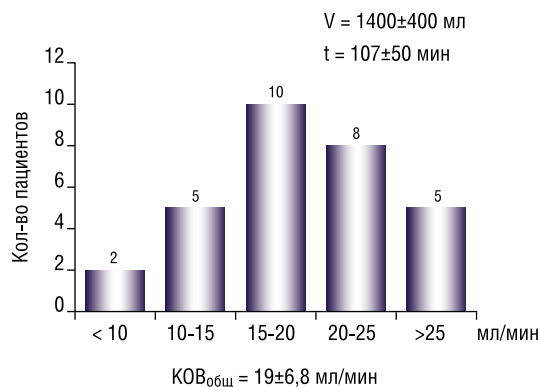


Рис. 1. Распределение пациентов по величине $KOV_{общ}$.

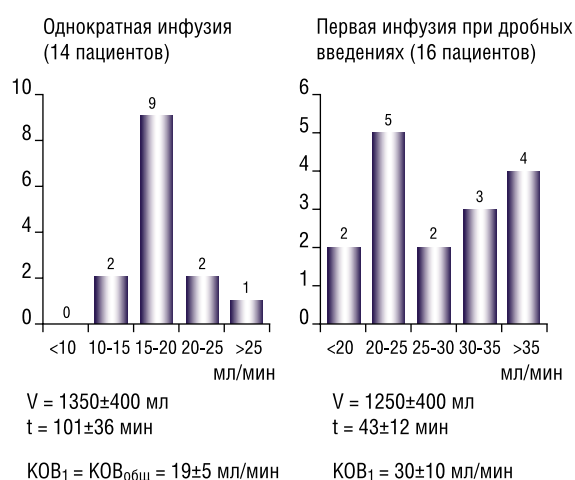


Рис. 2. Распределение пациентов по величине KOV_1 среди подгрупп с однократной инфузией Кустодиола ($n = 14$) и первой инфузией при дробных введениях ($n = 16$).

нормальным и с тем же значением, что и для группы в целом (19 ± 5 мл/мин). Однако, при использовании схемы повторных инфузий Кустодиола, KOV_1 оказался значительно выше (30 ± 10 мл/мин), и его распределение отличалось от нормального (Рис. 2).

Это может свидетельствовать либо о некоторой «избыточности» объема первой инфузии либо о необоснованно более раннем времени повторного введения Кустодиола. Иными словами, исходя из концепции, повторную инфузию можно было выполнить в более поздний срок или вообще не проводить.

Еще одна особенность, выявленная в ходе анализа, заключалась в распределении коэффициента KOV_2 среди пациентов, у которых применена схема дробной инфузии (Рис. 3). Мало того, что распределение сильно отличалось от нормального, но и значение KOV_2 было, в среднем, в два раза меньше, чем $KOV_{общ}$ (10 ± 5 мл/мин). Кроме того, KOV_2 варьировал в широких пределах, с минимальным значением 4 мл/мин. Также обращает на себя внимание, что, как правило, KOV_1 превышал KOV_2 , в среднем, в три раза. До начала вычисления КОВ мы не могли предпо-

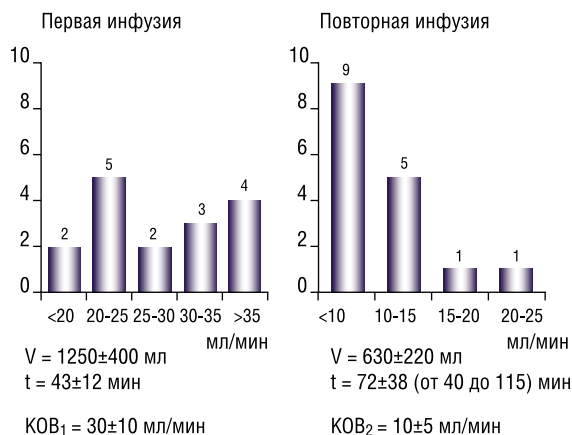


Рис. 3. Распределение пациентов по величине $КОВ_1$ и $КОВ_2$ в подгруппе с дробной инфузией Кустодиола (n = 16).

ложить, что повторные инфузии Кустодиола настолько скромны!

Результаты послеоперационного периода и осложнения, развившиеся у пациентов, представлены в Табл. 1. Следует отметить, что не все из имевших место осложнений напрямую связаны с кардиопротекцией, а также то, что не все они равноценны по тяжести и клинической значимости.

Летальных исходов не было, пациенты не имели периоперационных инфарктов миокарда, и только у двух из них развилась полиорганная недостаточность, потребовавшая длительного пребывания в отделении интенсивной терапии и увеличенных сроков стационарного этапа лечения, но, тем не менее, не сопровождавшаяся синдромом низкого сердечного выброса. Таким образом, можно прийти к заключению, что защита миокарда была надежной во всех наблюдениях, вне зависимости от примененной схемы кардиоплегии. Предположительно, большинство осложнений связаны не с защитой миокарда, но с негативными эффектами самого ИК: при неэффективной миокардиопротекции пациент не способен пережить такие серьезные осложнения как респираторный дистресс-синдром, почечная недостаточность, полиорганная недостаточность.

Проведен анализ зависимости частоты послеоперационных кардиальных осложнений от величины КОВ. Для этого вычислены значения коэффициента у пациентов, имевших и не имевших осложнения. Соответственно, у первых (n = 13) $КОВ_{общ} = 18,1$ (от 6,8 до 32,0 мл/мин), у вторых (n = 17) – $КОВ_{общ} = 20,0$ (от 13,0 до 33,3 мл/мин). Не выявлено статистически значимых различий по среднему и максимальному КОВ, однако минимальные значения коэффициента оказались вдвое ниже среди пациентов, имевших осложнения.

Также проведено сравнение КОВ в подгруппе 13 пациентов, имевших осложнения, из них 5 – при однократной инфузии Кустодиола и 8 – при дробном его введении. Установлено, что при однократной инфузии $КОВ_{общ}$

Табл. 1. Результаты послеоперационного периода

| Показатель | Абс.* | % |
|--------------------------------------|-------|---------|
| Летальность | – | – |
| Полиорганная недостаточность | 2 | 6,5 |
| Периоперационный инфаркт миокарда | – | – |
| Повышенная инотропная поддержка | 2 | 6,5 |
| Новые эпизоды фибрилляции предсердий | 4 | 13 |
| АВ блокада (временный ЭКС) | 3 | 10 |
| АВ блокада (постоянный ЭКС) | 1 | 3 |
| Пролонгированная ИВЛ / трахеостомия | 2 / 1 | 6,5 / 3 |
| Рестернотомия (кровотечение) | 1 | 3 |
| Гидроперикард | 4 | 13 |
| Гидроторакс | 2 | 6,5 |
| Делирий | 1 | 3 |

Примечание: суммарное количество осложнений (n = 22) превышает количество пациентов, имевших осложнения (n = 13), т.к. у одного пациента могло иметь место несколько осложнений.

составлял, в среднем, 20,9 мл/мин (от 11,8 до 32,1 мл/мин); при дробном введении значения $КОВ_{общ}$ были меньше, в среднем – 16,0 мл/мин (от 6,8 до 21,9 мл/мин). Тем не менее, неясно, приводит ли уменьшение значений КОВ к увеличению риска послеоперационных кардиальных осложнений и, наоборот, его увеличение – к дополнительному положительному эффекту в защите миокарда, но, можно утверждать, что это не гарантирует от развития осложнений, поскольку последние имели место и при нормальных, и при повышенных значениях КОВ.

В качестве демонстрации целесообразности продолжения исследований в направлении возможности коррекции объема инфузии кардиоплегического раствора на основе расчета КОВ, с учетом изменяющейся интраоперационной ситуации, имеет смысл привести следующее клиническое наблюдение (первоначальный опыт в выполнении операции Devid в Центре). Объем первой инфузии Кустодиола составил 1000 мл. В дальнейшем, по мере удлинения продолжительности основного этапа оперативного вмешательства, связанной с техническими трудностями, проводились повторные инфузии препарата объемом 500 мл через каждые 40–60 мин. В результате, время ИК превысило 7 часов, время пережатия аорты составило почти 5 часов (Рис. 4). Суммарный объем кардиоплегии составил 3000 мл (1000+500+500+500+500 мл). Расчет коэффициентов для каждого этапа инфузии Кустодиола (вычисленный ретроспективно) продемонстрировал следующее. $КОВ_{общ} = 10,6$ мл/мин (т.е. в два раза ниже целевого значения). $КОВ_1 = 18,5$ мл/мин (близок к целевому уровню); все последующие значения КОВ были снижены: $КОВ_2 = 6,9$ мл/мин; $КОВ_3 = 8,9$ мл/мин; $КОВ_4 = 8,6$ мл/мин; $КОВ_5 = 8,1$ мл/мин. Тем не менее, у пациента имело место спонтанное восстановление сердечной деятельности и, в целом, отсутствие признаков миокардиальной недостаточности. Приведенное клиническое наблюдение показывает, что дробная инфузия уменьшенных объемов Кустодиола, даже при существенном уменьшении КОВ (до



Рис. 4. Расчет КОВ у пациента с длительным временем ИК и пережатия Ao.

7–8 мл/мин), способна обеспечить достаточно надежную защиту миокарда на протяжении длительного периода.

Заключение

Проведенное исследование показало, что расчет предлагаемого КОВ является, на наш взгляд, простым, удобным методом для дополнительной косвенной оценки степени защиты миокарда в ходе кардиохирургических вмешательств, требующих пережатия аорты. Расчетное целевое значение КОВ составляет 20 мл/мин, в то время как последствия значительного отклонения от него (в сторону уменьшения или увеличения) должны стать предметом дальнейшего анализа. Вероятно, следует пересмотреть стратегию повторных инфузий кардиopleгии (при дробной схеме) в направлении более равномерного распределения раствора в течение основного этапа оперативного вмешательства, особенно при изменившейся интраоперационной ситуации, требующей дополнительного времени пережатия аорты. В настоящем исследовании мы ограничились расчетом КОВ только в отношении Кустодиола, но, тем не менее, полагаем, что с помощью вычисления КОВ возможна аналогичная оценка и других растворов с иными механизмами действия, в том числе кровяной кардиopleгии в различных модификациях, а также проведение объективного сравнения их эффективности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Demmy TL, Biddle JS, Bennett LE, et al. Organ preservation solutions in heart transplantation - patterns of usage and related survival. *Transplantation*. 1997;63(2): 262–269. doi: 10.1097/00007890-199701270-00015.
- Wahba A, Milojevic M, Boer C, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(2):210–251. doi: 10.1093/ejcts/ezz267.
- Durandy YD. Is there a rationale for short cardioplegia re-dosing intervals? *World J Cardiol*. 2015;7(10):658–664. doi: 10.4330/wjc.v7.i10.658.
- Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, et al. Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(2):471–477. doi: 10.1016/s0003-4975(98)01198-9.
- Семеновский М.Л., Соколов В.В., Ковалева Е.В. Клиническая оценка эффективности кардиopleгического раствора внутриклеточного типа Кустодиола при длительном выключении сердца из кровообращения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1998. — №4. — С. 20–23. [Semenovskii ML, Sokolov VV, Kovaleva EV. Klinicheskaya otsenka effektivnosti kardioplegicheskogo rastvora vnutrikletchnogo tipa Kustodiola pri dlitel'nom vyklyuchenii serdtsa iz krovoobrashcheniya. *Grud Serdechnososudistaia Khir*. 1998;(4):20–23. (In Russ).]
- кустодиол.рф [интернет]. Инструкция по медицинскому применению препарата кустодиол [доступ от 21.12.2019]. Доступ по ссылке <http://кустодиол.рф/instruction.php>.
- Истомин Т.А., Курапеев И.С., Михалева Ю.Б. и др. Кардиopleгия раствором «кустодиол»: какому протоколу отдать предпочтение? // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. — 2017. — Т.9. — №3. — С. 32–39. [Istomin TA, Kurapeev IS, Mihaleva YB, et al. Custodiol cardioplegia: which protocol to prefer? *Vestnik Severo-Zapadnogo meditsinskogo universiteta*. 2017;9(3):32–39. (In Russ).]
- Arslan A, Sezgin A, Gultekin B, et al. Low-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate solution for myocardial protection. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3219–3222. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.08.020.
- Истомин Т.А., Курапеев И.С. Оценка эффективности малообъемной кардиopleгии раствором «Кустодиол» // Вестник интенсивной терапии. — 2017. — №2. — С. 43–49. [Istomin TA, Kurapeev IS. Otsenka effektivnosti maloob'emnoi kardioplegii rastvorom "Kustodiol". *Vestnik intensivnoi terapii*. 2017;(2):43–49. (In Russ).]
- Чичерина Н.И., Чичерин И.Н., Редикольцев А.С., Пинегин В.Р. Защита миокарда при выполнении коронарного шунтирования с использованием модифицированной методики кардиopleгии раствором «Кустодиол» // Медицинский Альманах. — 2013. — №4. — С. 42–45. [Chicherina NI, Chicherin IN, Redikoltsev AS, Pinegin VR. Myocardial protection in case of coronary shunting with the use of modified method of cardioplegia by the solution "Kustodiol". *Meditsinskii Almanakh*. 2013;(4):42–45. (In Russ).]
- Dobson GP, Faggian G, Onorati F, Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front Physiol*. 2013;4:228. doi: 10.3389/fphys.2013.00228.