

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ РЕАМБЕРИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ – РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

Л. В. Новицкая-Усенко, А. В. Царев

Днепропетровская медицинская академия Минздрава Украины,
Украина, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, д. 9

Cardioprotective Effect of Reamberin in Ischemic – Reperfusion Injury

L.V. Nowicka-Usenko, A.V. Tsarev

Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine,
9, Dzerzhinsky Str., Dnepropetrovsk 49044, Ukraine

Цель исследования: выявление эффективности препарата Реамберин при комплексной интенсивной терапии больных с кардиохирургическими вмешательствами на фибриллирующем сердце при протезировании клапанов сердца и пластике дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки.

Материалы и методы. Провели анализ результатов лечения 61-го пациента (36 мужчин и 25 женщин) с протезированием клапанов сердца и пластикой дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки. Больных разделили на 2 группы. В 1-й группе (основной), 35 больных после проведенного кардиохирургического вмешательства получали препарат Реамберин: в первые 6 часов послеоперационного периода 400 мл, внутривенно, капельно со скоростью 60–90 кап./мин. Во 2-й группе (контрольной), 26 больных получали стандартный комплекс интенсивной терапии. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования определяли содержание: тропонина I, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, изофракции креатинкиназы МВ, трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы).

Результаты: отметили признаки восстановления функционального состояния миокарда, улучшение динамики кардиоспецифических ферментов и нормализацию кислотно-щелочного состояния крови.

Заключение. Включение в комплексную интенсивную терапию Реамберина после кардиохирургических вмешательств на фибриллирующем сердце в условиях искусственного кровообращения с последующей электрической дефибрилляцией улучшает клиническое течение раннего послеоперационного периода, снижает риск развития осложнений и ранней летальности.

Ключевые слова: Реамберин; кардиохирургия; ишемически-реперфузионное повреждение миокарда; интенсивная терапия

Objective: to identify the effectiveness of the drug Reamberin in complex intensive treatment of patients with cardiac surgery in heart fibrillation and remodeling of prosthetic heart valves and plastic defects of atrial and ventricular septa.

Materials and methods. We analyzed the results of treatment of 61 patients (36 men and 25 women) with a prosthetic heart valve defects and performed plastic surgery of atrial and ventricular septa. The patients were divided into 2 groups. In group 1 (main group), 35 patients after cardiac surgery were introduced with the Reamberin according the following protocol: 400 ml in the first 6 hours of the postoperative period as an intravenous drip at a rate of 60–90 drops/min. In group 2 (control group), 26 patients received standard intensive care medication. In addition to standard clinical and laboratory tests during the study following components were quantitatively determined in blood: troponin I, lactate dehydrogenase, creatine kinase, isoforms of creatine kinase MB, transaminases (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase).

Results. Treatment of patients from the main group revealed the recovery of functional parameters of the myocardium, improved dynamics of cardiac enzymes and normalization of blood acid-base status.

Адрес для корреспонденции:

Александр Царев
E-mail: tsarev03@rambler.ru

Correspondence to:

Mr. Alexander Tsarev
E-mail: tsarev03@rambler.ru

Conclusion. Inclusion in the complex intensive therapy of post-cardiac surgery of the Reamberin in patients experiencing heart fibrillation after the cardiopulmonary bypass followed by electrical defibrillation improved the clinical course of the early postoperative period and reduced the risk of complications and early mortality.

Key words: *Reamberin; cardiac surgery; ischemia-reperfusion injury of the myocardium; intensive therapy*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-49-56

Введение

В 1975 г. G. R. Heydrickx и соавт. впервые описали феномен обратимой постишемической левожелудочковой недостаточности, в дальнейшем E. Braunwald и R. I. Kloner дали данному синдрому определение «оглушение миокарда», под которым понимают обратимую миокардиальную дисфункцию в ответ на реперфузию миокарда после восстановления нормального или субнормального кровотока в коронарных артериях. Гистологическая тяжесть повреждения связана с длительностью периода ишемии [1–5].

В настоящее время при проведении оперативных вмешательств на фибриллирующем сердце с сохраненным естественным кровотоком по коронарным сосудам используется трехфазная время – зависимая модель развития фибрилляции желудочков, состоящая из электрической фазы (первые 4–5 минут), во время которой эффективным методом устранения фибрилляции является электрическая дефибрилляция; циркуляторной фазы (продолженная ФЖ), следующие 5–10 минут, с предварительной компрессией грудной клетки и последующей электрической дефибрилляцией и метаболической фазы, при которой необходимо проведение метаболической терапии [6, 7]. В то же время установлено, что сама электрическая дефибрилляция способна вызвать повреждение сердца, как обратимого, так и необратимого характера [8]. Современные представления о повреждении миокарда электрическим током основаны на концепции электропорации – повышенной проницаемости мембраны клеток после воздействия сильного электрического поля, инициирующей избыточный вход кальция с развитием контрактурных сокращений мышцы и тяжелого повреждения клеток с их последующей гибелью [9]. В свою очередь метаболическая теория говорит о том, что повторные разряды дефибрилляции вызывают транзиторную депрессию клеточного дыхания, способную развиваться на фоне адекватного насыщения артериальной крови кислородом и увеличения кровотока в миокарде, подобную изменениям при оглушении миокарда, обнаруженным на модели ишемически-реперфузионного повреждения. Кроме того, основным эффектом любой гипоксии является снижение клеточной энергопродукции [1].

В настоящее время, одним из перспективных направлений влияния на метаболические процессы в миокарде является использование препара-

Introduction

In 1975 G. R. Heydrickx et al. first described the phenomenon of reversible post-ischemic left ventricular failure, and E. Braunwald and R. I. Kloner called this syndrome «stunned myocardium» to define reversible myocardial dysfunction in response to myocardial reperfusion after restoration of normal or subnormal blood flow in the coronary arteries. Histological severity of damage was related to the duration of the period of ischemia [1–5].

Currently, during surgical procedures on the fibrillated heart to preserve the natural blood flow in coronary vessels the three-phase time – dependent model of ventricular fibrillation (VF) is employed. It includes: electric phase (first 4–5 minutes), during which an effective method of removing fibrillation is the electrical defibrillation; circulatory phase (prolonged VF) for the next 5–10 minutes, with a pre-compression of the chest and following the electrical defibrillation; metabolic phase, for which it is necessary to carry out metabolic therapy [6, 7]. Electrical defibrillation can cause damage to the heart, both reversible and irreversible [8]. Contemporary understanding of myocardial alterations by electric shock is based on the concept of electroporation, i.e. increased permeability of cell membranes after exposure to a strong electric field that initiates the excessive calcium intake and development of contractures including muscle contractions followed by severe cell damage with death [9]. The metabolic theory suggests that repeated defibrillation discharges cause transient depression of cellular respiration that are developing on the background of an adequate oxygen saturation of arterial blood and an increase in blood flow in the myocardium. Similar changes in stunned myocardium were detected using the model of ischemia-reperfusion injury. In addition, the main effect was to reduce any hypoxic cellular energy production [1].

Methods to affect the metabolic processes in the myocardium include the use of succinic acid drugs, specifically, Reamberin («NTFF POLYSAN», St. Petersburg, Russia). Mechanisms of the drug action is associated with the effect of succinate on the neurotransmitter amino acid transport, catalytic action on oxygen utilization in the Krebs cycle, activation of aerobic metabolism, restoration of redox – mitochondrial status, as well as increased utilization of fatty acids, ketone bodies, glucose and lactate [10].

тов янтарной кислоты, в частности — Реамберина (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» г. Санкт-Петербург), механизм действия которого связан с влиянием сукцината на транспорт медиаторных аминокислот, каталитическим действием на утилизацию кислорода в цикле Кребса, активацией аэробного метаболизма, восстановлением редокс — статуса митохондрий, а также повышением утилизации жирных кислот, кетоновых тел, глюкозы и лактата [10]. В ряде работ установлено, что янтарная кислота нормализует содержание гистамина и серотонина, прежде всего в мозге, не влияя существенно на артериальное давление и показатели работы сердца, восстанавливает активность ключевого фермента митохондриальной цепи — цитохромоксидазы. В условиях гипоксии продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления возрастает, а в случае декомпенсации эндогенной продукции янтарной кислоты наступает торможение цикла трикарбоновых кислот и активация анаэробного гликолиза. Восстановление процессов энергообмена становится зависимым от сукцината, в том числе и от экзогенного его поступления. При этом экзогенно введенный сукцинат вызывает стимуляцию сукцинатаксидазного окисления янтарной кислоты с восстановлением ее потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона. Сукцинат также стимулирует синтез церулоплазмينا, который составляет лабильную антиоксидантную систему организма. Совокупность указанных эффектов янтарной кислоты обеспечивает предупреждение реперфузионных повреждений в условиях нарушенного кислородного баланса [11].

Целью исследования — выявление эффективности препарата Реамберин при комплексной интенсивной терапии больных с кардиохирургическими вмешательствами на фибриллирующем сердце при протезировании клапанов сердца и пластике дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки.

Материал и методы

Провели анализ результатов лечения 61-го пациента с кардиохирургическими вмешательствами по поводу протезирования клапанов сердца и пластики дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки в КУ «Днепропетровский областной центр кардиохирургии и кардиологии».

Больные были распределены на 2 группы: 1-я группа (основная — 35 человек: 21 мужчина и 14 женщины, средний возраст $48,4 \pm 1,4$ лет), в комплексе послеоперационной интенсивной терапии которых был назначен Реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург): в первые 6 часов послеоперационного периода, 800 мл, внутривенно, капельно со скоростью 60–90 кап./мин. Больные 2-й группы (контрольной — 26 больных: 15 мужчин и 11 женщин, средний возраст

In studies, it was found that succinic acid normalizes serotonin and histamine content, primarily in the brain without significantly affects on blood pressure and heart function parameters, restores the activity of the key enzyme of mitochondrial respiratory chain, the cytochrome oxidase. In hypoxia endogenous succinate is produced and its rate of oxidation increases, whereas in the case of and decompensation of the endogenous production of succinic acid, the inhibition of tricarboxylic acid cycle and activation of anaerobic glycolysis occurs. Recovery of energy becomes dependent on succinate, including its exogenous sources. This exogenously administered succinate causes stimulation of oxidation of succinic acid by succinate oxidase followed by the recovery of its consumption within the mitochondrial respiratory chain and increases of the activity of the antioxidant glutathione. Succinate also stimulates the synthesis of ceruloplasmin that constitutes sensitive anti-oxidative system. These effects of succinic acid ensure the prevention of reperfusion injury in conditions of impaired oxygen balance [11].

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the drug Reamberin in complex intensive treatment of patients with cardiac surgery in heart fibrillation and remodeling of prosthetic heart valves and plastic defects of atrial and ventricular septa.

Materials and Methods

The studies were performed in of 61 patients admitted to the «Dnipropetrovsk Regional Center for Cardiac Surgery and Cardiology».

for the cardiac surgery on the heart that included valve replacement and plastic surgery of atrial and ventricular septa The patients were divided into two groups: the first group — treatment group (TG) ($n=35$: 21 men and 14 women, mean age $48,4 \pm 1,4$ years) that received infusion therapy with the «Reamberin» infusion solution («NTFF POLYSAN» St. Petersburg, Russia) during the first 6 hours of the postoperative period (800 ml, intravenous drip at a rate of 60 — 90 drops/min). The second group was employed as a control group (CG) ($n=26$: 15 men and 11 women, mean age $46.3 \pm 2,3$ years). Patients of the latter group received the standard complex of intensive therapy, including inotropic and vasopressor support, analgosedation, transfusion of packed red cells and fresh frozen plasma, infusion solutions of colloids and crystalloids.

Surgical intervention was carried out on the background of fibrillated heart with cardiopulmonary bypass (CB) using alfa-STAT methods (with no CO₂ added to the oxygenator), temperature was at 28–30°C, duration of the period CB averaged 52.1 ± 1.3 min in the TG and $60,1 \pm 1,6$ minutes — in the CG), followed by reduction of hemodynamically effective rate through an electrical defibrillation using the biphasic defibrillator «DI-03» (Ukraine).

The following biochemical parameters were quantitatively evaluated: troponin I, lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), creatine kinase-MB (CK-MB), the transaminases: alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). The study was con-

46,3±2,3 лет) получили стандартный комплекс интенсивной терапии, включающий вазопрессорную и инотропную поддержку, антиангинальную терапию, аналгезию, переливание эритроцитарной массы и свежемороженой плазмы, растворов коллоидов и кристаллоидов.

Хирургическое вмешательство осуществляли на фоне фибриллирующего сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК) с применением *alfa*-STAT методики (СО₂ в оксигенатор для коррекции не подавался), температурный режим составлял 28–30°C, длительность периода ИК составила в среднем 52,1±1,3 мин в основной группе и 60,1±1,6 минут – в контрольной, с последующим восстановлением гемодинамически эффективного ритма путем проведения электрической дефибриляции бифазным импульсом дефибрилятором «ДИ-03» (Украина).

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования исследовали следующие показатели: содержание в плазме тропонина I, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), изофракции креатинкиназы МВ (КК-МВ), трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ)). Исследование проводили в динамике: исходно, через 12 часов и 24 часа после проведения кардиохирургического вмешательства.

Результаты исследования обработали методом вариационной статистики. По критерию достоверности *t* Стьюдента различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$ при условии нормального распределения исследуемых признаков [12].

Результаты и обсуждение

Анализ показателей гемодинамики в сравниваемых группах не выявил достоверных различий. Показатели электролитного состава крови в контрольной группе (натрия и калия) исходно (140±0,9 и 4,4±0,8 ммоль/л соответственно) и через 12 часов после оперативного вмешательства на (145±0,5 и 4,3±0,3 ммоль/л соответственно) были в пределах нормальных значений. Через сутки наблюдения отметили их снижение на 4,2 и 11,4% (134±1,2 и 3,9±0,7 ммоль/л соответственно) до нижней границы нормы ($p \leq 0,05$). Вместе с тем, у больных, получивших Реамберин, через 24 часа наблюдения выявили повышение уровня натрия и калия на 2,1 и 7,7% (141±1,2 и 3,9±0,1 ммоль/л соответственно) относительно исходных данных (138±0,4 и 3,6±0,2 ммоль/л) ($p \leq 0,05$). Эти изменения, исходя из факта потери внутриклеточного калия при электропорации кардиомиоцитов под воздействием дефибриляции, можно расценить как показатели кардиопротективного действия Реамберина.

Анализ показателей красной крови выявил однонаправленность их изменений в обеих группах: снижение показателей гемоглобина и гематокрита через 12 часов после оперативного вмешательства, что связано с интраоперационной кровопотерей, и начало их восстановления через 24 часа за счет проводимой терапии.

ducted in the dynamics: during the initial 12 hours on admittance and 24 hours after cardiac surgery.

To assess the reliability of the obtained results, all data were statistically processed and analyzed according to general rules of variation statistics using Statistica 10 software package [12].

Results and Discussion

Analysis of the dynamics of hemodynamic parameters in the two groups showed no significant differences. Electrolyte composition of the blood in the control group (sodium and potassium levels) at a baseline (140±0.9 and 4.4±0.8 mmol/l, respectively), and 12 hours after surgery at (145±0.5 and 4.3±0.3 mmol/l, respectively) were within the normal range. Next day of observation there was a reduction of 4.2% of studied parameters and of 11.4% (134±1.2 and 3.9±0.7 mmol/l, respectively) that correspond to the lower limit of norm ($P \leq 0.05$). However, patients who received Reamberin after 24 hours of observation revealed increased sodium and potassium levels of 2.1% and 7.7% (141±1.2 and 3.9±0.1 mmol/l), respectively, relative to a baseline (138±0.4 and 3.6±0.2 mmol/l) ($P \leq 0.05$). These changes if considering the known loss of intracellular potassium during electroporation cardiomyocytes under the influence of a defibrillation, may be due to cardioprotective effects of Reamberin.

Analysis of red blood reveal similar alterations in both groups: decline in the 12 hours after surgery, which was associated with intraoperative blood loss, and the beginning of recovery level of performance after 24 hours due to ongoing transfusion therapy.

However, in TG patients there was a significant positive trend: an increase in hematocrit of 17.6% (from 0.28±1.9% to 0.34±1.8%, $P \leq 0.05$), prothrombin index 4.8% (from 79±0.6% to 83±0.3%, $P \leq 0.05$) and fibrinogen by 25% (from 1.8±0.2 g/l to 2.4±0.4 g/l, $P \leq 0.05$) (Table 1).

The analysis of dynamics of acid-base balance that is one of the most important mechanisms of the organism response to surgical stress, revealed patterns of subcompensated metabolic acidosis in both groups with most significant alterations at 12 hours after surgery. However, in the TG of patients the positive dynamics was significantly more evident after 24 hours after the surgery where the pH reached standard (7.38±0.03 mm Hg), while in the control group it was 7.30±0.03 mm Hg. Changes in acid-base status of affected tissue oxygen extraction were as follows: 24 hours after the surgery the partial pressure of oxygen in arterial blood in patients of the main group increased by 4.4% (from 86±0.03 to 90±0.04 mm Hg, $P \leq 0.05$), and carbon dioxide was decreased by 5.5% (from 36±0.11 to 34±0.05 mm Hg, $P \leq 0.05$), whereas in the control group, no similar dynamics was revealed (Tab. 2).

Таблица 1. Динамика показателей красной крови ($M \pm m$).Table 1. Dynamics of the red blood variables ($M \pm m$).

| Parameters | Post-surgery observation times in groups | | | | | |
|----------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 6 h | | 12 h | | 24 h | |
| | 1st (n=20) | 2nd (n=26) | 1st (n=20) | 2nd (n=26) | 1st (n=20) | 2nd (n=26) |
| Hemoglobin, g/l | 121±1.9 | 116±1.2 | 101±2.2* | 88±1.6* | 93±2.3* | 104±2.4 |
| Hematocrit, % | 0.50±2.2 | 0.43±0.3 | 0.28±1.9* | 0.30±0.5* | 0.34±1.8* | 0.27±0.8 |
| Prothrombin index, % | 90±0.9 | 84±0.4 | 79±0.6* | 68.0±0.4* | 83±0.3* | 80.5±0.6 |
| Fibrinogen, g/L | 2.2±0.1 | 2.5±0.7 | 1.8±0.2* | 1.7±0.4* | 2.4±0.4 | 2.2±0.6 |

Note. For Tables 1, 3: * – reliability of differences in performance compared to baseline values ($P \leq 0,05$).

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: parameters – параметры; post-surgery observation times in groups – время наблюдения в группах после операции; h – часы; hemoglobin, g/l – гемоглобин, г/л; hematocrit – гематокрит; prothrombin index – протромбиновый индекс; fibrinogen – фибриноген. Здесь и в табл. 3: * – достоверность различий показателей в сравнении с исходными значениями ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Динамика показателей кислотно-основного состояния (КОС) ($M \pm m$).Table 2. Dynamics of acid-base balance parameters ($M \pm m$).

| Parameters | Post-surgery observation times in groups | | | | | |
|---------------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 6 h | | 12 h | | 24 h | |
| | 1st (n=20) | 2nd (n=26) | 1st (n=20) | 2nd (n=26) | 1st (n=20) | 2nd (n=26) |
| pH | 7,31±0,01 | 7,27±0,05 | 7,36±0,09 | 7,29±0,04 | 7,38±0,03 | 7,30±15,3 |
| PaO ₂ , mm Hg | 86±0,03 | 90±0,02 | 88±0,05 | 92±0,07 | 90±0,04 | 88±0,05 |
| PvO ₂ , mm Hg | 66±0,08 | 65±0,07 | 64±0,02 | 70±0,06 | 68±0,07 | 65±0,08 |
| PaCO ₂ , mm Hg | 36±0,11 | 30±0,12 | 32±0,09 | 31±0,10 | 34±0,05 | 28±0,08 |
| PvCO ₂ , mm Hg | 46±0,04 | 43±0,06 | 44±0,06 | 46±0,07 | 46±0,09 | 44±0,09 |

Примечание. mm Hg – мм рт. ст.

Однако, у больных, получивших Реамберин, отмечали более выраженную положительную динамику показателей: рост гематокрита на 17,6% (с 0,28±1,9% до 0,34±1,8%, $p \leq 0,05$); протромбинового индекса на 4,8% (с 79±0,6% до 83±0,3%, $p \leq 0,05$) и фибриногена на 25% (с 1,8±0,2 г/л до 2,4±0,4 г/л, $p \leq 0,05$) при их сравнении через 12 ч и 24 ч после операции (табл. 1).

Анализ динамики показателей кислотно-основного состояния – одного из важнейших механизмов ответа организма на операционный стресс, выявил признаки развития субкомпенсированного метаболического ацидоза в обеих группах, наиболее выраженные через 12 часов после операции. Вместе с тем, в группе больных, получивших Реамберин, положительная динамика показателей была достоверно более выражена: через 24 часа после операции pH достигал нормы (7,38±0,03 мм рт. ст.), в то время как в контрольной группе он составил 7,30±15,3 мм рт. ст. Через 24 часа после операции напряжение кислорода в артериальной крови у больных основной группы увеличилось на 4,4% (с 86±0,03 мм рт. ст. до 90±0,04 мм рт. ст., $p \leq 0,05$), а углекислого газа – снизилось на 5,5% (с 36±0,11 мм рт. ст. до 34±0,05 мм рт. ст., $p \leq 0,05$), в то время как в контрольной группе подобной динамики выявлено не было.

Анализ кардиоспецифических ферментов, отражающих функциональное состояние миокарда, выявил их различия в группах (табл. 3). Так, у больных, получивших Реамберин, содержание тропони-

Analysis of cardiac enzymes that reflect the functional state of the myocardium revealed differences in the dynamics depending on the treatment (Table 3). Patients with infusion Reamberin, troponin I, a marker of ischemia – reperfusion myocardial injury, changed within the normal range (from 0.2±0.03 ng/ml to 0.7±0.026 ng/ml, $P \leq 0,05$), while increasing index was 66.7% in the control group, and go beyond the normal values (from 0.4±0.05 ng/ml to 0.05±1.2 ng/ml, $P \leq 0,05$). There was a significant increase in creatine kinase levels in both groups, but the patients who received Reamberin, the intensity of the process was less pronounced: increase in the by the end of 24 hours of observation was 50.4% (from 596±1.6 g/l to 1204±3.3 g/l, $P \leq 0,05$), whereas in CG – 53.8% (from 598±0.7 g/l to 1295±1.5, $P \leq 0,05$).

On myocardial damage as evidenced by a significant increase in lactate dehydrogenase levels by the end of the first day of observation in the control group by 23.9% (from 102±1,6 U/l to 134±1.5 U/l, $P \leq 0,05$), whereas changes in the study group were less significant – up to 7.1% (from 104±2.9 U/l to 112±2,1 U/l, $P \leq 0,05$).

Analysis of levels of amino transaminases dynamics revealed a slight increase in ALT levels in both groups in 12 hours after surgery with a subsequent decline ($P \geq 0,05$), and increased AST in both groups, more prominent in the control group: 14.7% (29±3.5 U/l to 36±5.8 U/l). In patients who received Reamberin these changes were less prominent – 3.9% (from 27±4.0 U/l to 28.1±5.4 U/l $P \geq 0,05$).

Таблица 3. Динамика кардиоспецифических показателей ($M \pm m$).
Table 3. Variation of cardiac enzymes ($M \pm m$).

| Parameters | Post-surgery observation times in groups | | | | | |
|----------------------------|--|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | 6 h | | 12 h | | 24 h | |
| | 1st (n=20) | 2nd (n=26) | 1st (n=20) | 2nd (n=26) | 1st (n=20) | 2nd (n=26) |
| Creatine kinase, U/l | 596±1,6 | 598±0,7 | 1136±2,4* | 1200±1,4* | 1204±3,3** | 1295±1,5** |
| Creatine kinase – MB, U/l | 39±10,1 | 40±7,4 | 98±11,5* | 93±9,2* | 107±9,6* | 114±9,8* |
| Troponin I, ng/ml | 0,2±0,03 | 0,4±0,05 | 0,5±0,018 | 1,2±0,03* | 0,7±0,026** | 1,2±0,05** |
| Lactate dehydrogenase, U/l | 104±2,9 | 102±1,6 | 118±1,8* | 128±2,1* | 112±2,1** | 134±1,5** |
| ALT, U/l | 34±7,2 | 35±3,4 | 37±6,3 | 38±6,5 | 35±5,7 | 33±8,7 |
| AST, U/l | 27±4,0 | 29±3,5 | 28,3±6,8 | 32±7,3 | 28,1±5,4 | 36±5,8 |

Примечание. ** – significant differences between the study groups ($P < 0,05$).

Примечание. Creatine kinase – креатинкиназа; creatine kinase – MB – изофракции креатинкиназы; troponin – тропонин; lactate dehydrogenase – лактатдегидрогеназа; ALT – аланинаминотрансфераза; AST – аспаргатаминотрансфераза; U/l – Ед./л; ng/ml – нг/мл. ** – достоверность различий между группами исследования ($p < 0,05$).

на I, маркера ишемически – реперфузионных повреждений миокарда, изменялось в пределах нормальных значений (с $0,2 \pm 0,03$ нг/мл до $0,7 \pm 0,026$ нг/мл, $p \leq 0,05$), в то время как в контрольной группе рост этого показателя через 24 ч составил 66,7%, что выходило за пределы нормальных значений (с $0,4 \pm 0,05$ нг/мл до $1,2 \pm 0,05$ нг/мл, $p \leq 0,05$). Выявили значительное нарастание содержания креатинкиназы в обеих группах, однако у больных, получивших Реамберин, увеличение показателя к концу 24 часов наблюдения составило 50,4% (с $596 \pm 1,6$ г/л до $1204 \pm 3,3$ г/л, $p \leq 0,05$), а в группе сравнения – 53,8% (с $598 \pm 0,7$ г/л до $1295 \pm 1,5$, $p \leq 0,05$).

О повреждении миокарда также свидетельствовало достоверное повышение содержания лактатдегидрогеназы к концу первых суток наблюдения в контрольной группе на 23,9% (с $102 \pm 1,6$ Е/л до $134 \pm 1,5$ Е/л, $p \leq 0,05$), в то время как в основной группе в те же сроки содержание лактатдегидрогеназы увеличилось только на 7,1% (с $104 \pm 2,9$ Е/л до $112 \pm 2,1$ Е/л, $p \leq 0,05$).

Анализ динамики содержания аминотрансминаз выявил незначительное повышение АлАТ в обеих группах через 12 часов после оперативного вмешательства с его последующим снижением ($p \geq 0,05$), и повышение содержания АсАТ в обеих группах, более выраженное в контрольной группе – на 14,7% (с $29 \pm 3,5$ Е/л до $36 \pm 5,8$ Е/л), в то время как у больных, получивших Реамберин эти изменения составили только 3,9% (с $27 \pm 4,0$ Е/л до $28,1 \pm 5,4$ Е/л, $p \geq 0,05$).

Применение Реамберина хорошо переносилось пациентами, развития нежелательных явлений на его введение не отметили.

Таким образом, у больных с кардиохирургическими вмешательствами на фибриллирующем сердце в первые 6 часов после операции выявили признаки развития дисбаланса кислотно-основного состояния (субкомпенсированного метаболического ацидоза) и изменение газового состава крови, что оказывало неблагоприятное влияние на восстановление функций оперированного миокар-

Administration of infusion solutions of Reamberin was well tolerated, adverse events on administration were not observed.

Therefore, in patients with cardiac surgery on fibrillated heart, during first 6 hours after the surgery an imbalance of acid-base status (subcompensated metabolic acidosis), and arterial blood gas were revealed, followed by an adverse effect on the recovery of the operated myocardium functions in the face of declining compensatory possibilities of the heart that resulted in damage to the myocardium (as discovered by elevated cardiac biomarkers such as creatine kinase, creatine kinase-MB and troponin I). Inclusion in the complex post-operative intensive care protocols the succinate – containing infusion solution Reamberin resulted in a significantly positive effects on (a) the acid – base status of the body (in the form of reduction of signs of metabolic acidosis and increased by the end of the first postoperative day sodium levels by 2.1% and potassium by 7.7% potassium in the blood) and (b) through reducing the signs of myocardial damage as demonstrated by the dynamics of alterations of cardiac enzymes concentrations in circulation.

Conclusion

Inclusion in the early postoperative period of complex intensive care of infusion of the solution of Reamberin in patients after cardiac surgery on the fibrillated heart with cardiopulmonary bypass followed by electrical defibrillation increased the effectiveness of the treatment. These results were evidenced by signs of recovery of the functionality of the myocardium, improving the dynamics of cardiac enzyme changes and normalization of blood acid-base status. These changes were accompanied by improved clinical course of the early postoperative period and reduced risk of complications and early mortality. The efficacy and good tolerability of the Reamberin infusions allow to recommend its inclusion in the protocols of post-operative therapy in cardiac surgery.

да и в условиях снижения компенсаторных возможностей сердца приводило к повреждению миокарда (повышенное содержание креатинкиназы, креатинкиназы-МВ и тропонина I). Включение в схему послеоперационной медикаментозной терапии Реамберина оказывало выраженное положительное влияние как на кислотно-основное состояние крови (повышение к концу первых суток послеоперационного периода концентрации натрия на 2,1% и калия на 7,7%, уменьшение признаков метаболического ацидоза), так и на показатели красной крови и свертываемости (рост гематокрита на 17,6%, протромбинового индекса на 4,8% и фибриногена на 25%), а также уменьшало признаки повреждения миокарда (выраженность изменений кардиоспецифических ферментов).

Выводы

Включение в ранний послеоперационный период комплексной интенсивной терапии препарата Реамберин у больных после кардиохирургических вмешательств на фибриллирующем сердце в условиях искусственного кровообращения с последующей электрической дефибрилляцией повышает эффективность лечения, что проявляется положительной динамикой кардиоспецифических ферментов, нормализацией кислотно-основного состояния крови. Эффективность препарата и его хорошая переносимость позволяет рекомендовать его включение в схемы послеоперационного лечения в кардиохирургии.

Литература

1. *Canty J.M., Suzuki G., Banas M.D., Verheyen F., Borgers M., Fallavollita J.A.* Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death. *Circ. Res.* 2004; 94 (8): 1142-1149. PMID: 15016734
2. *Indik J.H., Donnerstein R.L., Berg R.A., Hilwig R.W., Berg M.D., Kern K.B.* Ventricular fibrillation frequency characteristics are altered in acute myocardial infarction. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (4): 1133-1138. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000259540.52062.99>. PMID: 17334241
3. *Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Peberdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V.* Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation.* 2008; 79 (3): 350379. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.09.017>. PMID: 18963350
4. *Sandroni C., Cariou A., Cavallaro F., Cronberg T., Friberg H., Hoedemaekers C., Horn J., Nolan J.P., Rossetti A.O., Soar J.* Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation.* 2014; 85 (12): 1779-1789. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.011>. PMID: 25438253
5. *Valentinuzzi M.E.* Cardiac fibrillation-defibrillation. In: Clinical and engineering aspects. Singapore: *World Scientific Publishing*; 2011: 279.
6. *Akar F.G., Aon M.A., Tomaselli G.F., O'Rourke B.* The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (12): 3527-3535. PMID: 16284648
7. *Vasquez A., Kern K.B.* Myocardial dysfunction postresuscitation. In: *Ornato J.P., Peberdy M.A. (eds.)*. Cardiopulmonary Resuscitation. *Humana Press*; 2005: 503-522.
8. *Aversano T.* Reperfusion injury in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. In: *Paradis N., Halperin H.R., Kern K.B., Wenzel V., Chamberlain D.A. (eds.)*. Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine. Cambridge University Press; 2007: 282-297.
9. *Singh D., Kolarova J.D., Wang S., Ayoub I.M., Gazmuri R.J.* Myocardial protection by erythropoietin during resuscitation from ventricular fibrillation. In: *Paradis N., Halperin H.R., Kern K.B., Wenzel V., Chamberlain D.A. (eds.)*. Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine. Cambridge University Press; 2007: 829-847.
10. *Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Островский Ю.П., Северук Т.В., Устинова И.Б., Петров Ю.П.* Фармакологическая защита миокарда при коронарном шунтировании у больных постинфарктной стенокардией. *Вестн. интенс. терапии.* 2007; 2: 36-42.
11. *Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р.* Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (1): 33-42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>
12. *Лазарев В.В., Ермолаева К.Р., Кочкин В.С., Цытин Л.Е., Попова Т.Г., Николаев Д.В., Болозов А.А., Вазанов Н.Н.* Влияние сукцинатсодержащего инфузионного раствора на функцию клеточных структур в периперационном периоде у детей. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (1): 33-38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-33-38>

References

1. *Canty J.M., Suzuki G., Banas M.D., Verheyen F., Borgers M., Fallavollita J.A.* Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death. *Circ. Res.* 2004; 94 (8): 1142-1149. PMID: 15016734
2. *Indik J.H., Donnerstein R.L., Berg R.A., Hilwig R.W., Berg M.D., Kern K.B.* Ventricular fibrillation frequency characteristics are altered in acute myocardial infarction. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (4): 1133-1138. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000259540.52062.99>. PMID: 17334241
3. *Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Peberdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V.* Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation.* 2008; 79 (3): 350379. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.09.017>. PMID: 18963350
4. *Sandroni C., Cariou A., Cavallaro F., Cronberg T., Friberg H., Hoedemaekers C., Horn J., Nolan J.P., Rossetti A.O., Soar J.* Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation.* 2014; 85 (12): 1779-1789. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.011>. PMID: 25438253
5. *Valentinuzzi M.E.* Cardiac fibrillation-defibrillation. In: Clinical and engineering aspects. Singapore: *World Scientific Publishing*; 2011: 279.
6. *Akar F.G., Aon M.A., Tomaselli G.F., O'Rourke B.* The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (12): 3527-3535. PMID: 16284648
7. *Vasquez A., Kern K.B.* Myocardial dysfunction postresuscitation. In: *Ornato J.P., Peberdy M.A. (eds.)*. Cardiopulmonary Resuscitation. *Humana Press*; 2005: 503-522.
8. *Aversano T.* Reperfusion injury in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. In: *Paradis N., Halperin H.R., Kern K.B., Wenzel V., Chamberlain D.A. (eds.)*. Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine. Cambridge University Press; 2007: 282-297.
9. *Singh D., Kolarova J.D., Wang S., Ayoub I.M., Gazmuri R.J.* Myocardial protection by erythropoietin during resuscitation from ventricular fibrillation. In: *Paradis N., Halperin H.R., Kern K.B., Wenzel V., Chamberlain D.A. (eds.)*. Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine. Cambridge University Press; 2007: 829-847.
10. *Gelis L.G., Medvedeva E.A., Ostrovsky Yu.P., Severuk T.V., Ustinova I.B., Petrov Yu.P.* Farmakologicheskaya zashchita miokarda pri koronarnom shuntirovanii u bolnykh postinfarktnoi stenokardiei. [Pharmacological protection of myocardium in coronary bypass surgery in patients with postinfarction angina pectoris]. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2007; 2: 36-42. [In Russ.]
11. *Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshv A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R.* Metabolicheskie efekty substratnogo antigipoksanta na osnove yantarnoi kisloty. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Metabolic effects of a succinic acid. *General Reanimatology.*]. 2014; 10 (1): 33-42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. [In Russ.]

13. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 65-82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>
14. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. СПб.; 2011: 32.
15. Лакин Г.Ф. Биометрия. 4-е изд. М.; Высшая школа; 1990: 352.

Поступила 26.12.16

12. Lazarev V.V., Ermolaeva K.R., Kochkin V.S., Tsypin L.E., Popova T.G., Nikolaev D.V., Bologov A.A., Vaganov N.N. Vliyanie suksinat-soderzhashchego infuzionnogo rastvora na funktsiyu kletochnykh struktur v perioperatsionnom periode u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of succinate-containing infusion solution on cellular structures in children in the perioperative period. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (1): 33-38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-33-38>. [In Russ.]
13. Orlov Y.P., Govorova N.V. Rol suksinatov pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of succinates in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 65-82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>. [In Russ.]
14. Yakovlev A.Yu. Reamberin v praktike infuzionnoi terapii kriticheskikh sostoyanii. [Reamberin practice of infusion therapy of critical states]. Sankt-Peterburg; 2011: 32. [In Russ.]
15. Lakin G.F. Biometriya. 4-e izd. [Biometrics. 4-th. ed.]. Moscow; Vysshaya Shkola; 1990: 352. [In Russ.]

Submitted 26.12.16

**Ежегодная 18-я Всероссийская конференция с международным участием
«ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ»**

пройдет 1–2 декабря 2016 г.

в Российской академии народного хозяйства и государственной службы
при Президенте РФ (РАНХ иГС)

по адресу: пр. Вернадского, 84 (станция метро «Юго-западная»)

СРОК ПОДАЧИ ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ – ДО 25 АВГУСТА 2016 г.

Материалы конференции будут опубликованы в виде сборника.

Правила подачи тезисов на сайте <http://spasti-zhizn.ru>

Количество тезисов от 1 участника — не более 3.

Участие в работе конференции возможно в формах:

1. Тезисы и устный доклад.

2. Публикация тезисов без доклада.

Подробная информация о конференции представлена
на сайте <http://spasti-zhizn.ru>

По вопросам участия в научной программе конференции просьба
обращаться в научно-организационный отдел НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского:
тел./факс: +7 (495) 650-96-77; e-mail: or_org@mail.ru, niiogramn@niiogramn.ru

По организационным вопросам участия в конференции
(регистрация, оплата участия, проживание, заказ туристических услуг)

обращаться в компанию «СТО Конгресс»

к проектному менеджеру, Лилии Обуховой: тел. +7 (495) 646-01-55 доб. 140;
e-mail: lobuhova@ctogroup.ru