



Оригинальная статья

Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков?

Молчан Н.С.¹ • Полушин Ю.С.¹ • Жлоба А.А.¹ • Кобак А.Е.¹ • Хряпа А.А.¹

Молчан Николай Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии¹
✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация.
Тел.: +7 (812) 338 60 77.
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Полушин Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>.
E-mail: polushin1@gmail.com

Жлоба Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела биохимии научно-исследовательского центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0605-7617>.
E-mail: zhloba@mail.spbnt.ru

Кобак Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии¹.
E-mail: kobak2006@yandex.ru

Хряпа Александр Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением анестезиологии-реанимации научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии¹.
E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

Цель – оценить возможность усиления защиты сердца с помощью десфлурана и севофлурана продлением их подачи в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения (ИК) при операциях реваскуляризации миокарда. **Материал и методы.** В рандомизированное, проспективное исследование включены 75 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым в период с 2014 по 2017 гг. выполнена операция аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования с применением экстракорпорального кровообращения. Пациенты распределялись с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в Statistica 10.0 на 3 группы в зависимости от анестетического агента: № 1 – группа десфлурана (n=30), № 2 – группа севофлурана (n=28) и № 3 (контроль) – группа пропофола (n=17). Десфлуран и севофлуран вводили в оксигенатор во время ИК. Фиксировали данные гемодинамического профиля (сердечный индекс, индекс общего периферического сопротивления сосудов, давление заклинивания легочной артерии). Для оценки динамики уровней лактата, пирувата, аланина, глутамата, глутамина, аспартата, аспарагина, таурина, лейцина, изолейцина и валина осуществляли забор крови из коронарного синуса сердца перед пережатием аорты, перед снятием зажима и через 30 минут реперфузии. В первые сутки постперфузионного периода оценивали частоту развития постперфузионной сердечной недостаточности (ППСН), продолжительность искусственной вентиляции легких и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Через

12 и 24 часа после вмешательства фиксировали уровень тропонина I. **Результаты.** Динамика гемодинамических параметров во всех группах не имела существенных различий. Частота развития ППСН и характер послеоперационного периода в каждой группе были одинаковыми. Уровни лактата и пирувата, независимо от вида анестезии, повышались за время ИК, но не имели статистически значимых различий между группами, как и уровень послеоперационного тропонина I в первые 12 и 24 часа после операции. Динамика спектра аминокислот в целом не имела межгрупповых различий, за исключением значимого снижения уровня аланина во время пережатия аорты в группе № 3. **Заключение.** Продление подачи в оксигенатор аппарата ИК десфлурана и севофлурана не усиливает защиту сердца при операциях реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, ишемическая болезнь сердца, севофлуран, десфлуран, пропофол, кардиопротекция, лактат, пируват

Для цитирования: Молчан НС, Полушин ЮС, Жлоба АА, Кобак АЕ, Хряпа АА. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? Альманах клинической медицины. 2019;47(3):221–7. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-036.

Поступила 15.10.2018; принята к публикации 28.01.2019; опубликована 22.07.2019

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

Проблема защиты миокарда у больных ишемической болезнью сердца приобретает особую значимость в период искусственного кровообращения (ИК). Пережатие аорты и следующая за этим ишемия сердца ведут к запуску механизмов повреждения кардиомиоцитов, а восстановление кровотока подчас лишь увеличивает степень его выраженности из-за негативных последствий реперфузии. Рутинно применяемые методики кардиопротекции (кардиоплегия и гипотермия) не всегда способны полностью исключить влияние на миокард столь мощных патологических факторов. Поиск средств, которые могли бы усилить его периоперационную защиту, ведется не одно десятилетие, и наибольшими перспективами в этом отношении, по многочисленным данным литературы, обладают ингаляционные анестетики последнего поколения [1–5].

Вместе с тем все перечисленные выше работы по проблеме анестетической кардиопротекции фокусируются на методике анестезии, при которой ингаляционный агент подается классическим эндотрахеальным путем. Введение же ингаляционных анестетиков подобным способом на этапе экстракорпорального кровообращения не имеет смысла в связи с редукцией легочного кровотока. Требуется некоторая модификация контура аппарата ИК для продления подачи газа уже в оксигенатор. Вероятно, именно этим обстоятельством можно объяснить то, что кардиопротективный эффект продления подачи ингаляционных анестетиков во время ИК на настоящий момент изучен недостаточно, хотя попытки реализации подобного подхода в эксперименте и клинической практике хорошо известны [6].

Цель исследования – оценить возможность усиления защиты сердца с помощью десфлурана и севофлурана продлением их подачи в оксигенатор аппарата ИК при операциях ревааскуляризации миокарда.

Материал и методы

В рандомизированное проспективное исследование включены 75 пациентов с ишемической болезнью сердца, обследованные в период с 2014 по 2017 г. По поводу основного заболевания пациентам проводили операцию аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования с применением экстракорпорального кровообращения. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (протокол № 2 от 17.10.2015).

Критерии включения: наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, относительно сохранная дооперационная функция левого желудочка (фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) > 50%), наличие поражения более трех коронарных артерий с необходимостью их ревааскуляризации в плановом порядке.

Критерии невключения: отсутствие согласия на участие в исследовании, наличие острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда в предшествующие операции 6 недель в анамнезе, наличие сочетанного поражения клапанного аппарата сердца, требующего хирургической коррекции, наличие сниженной ФИЛЖ (< 50%), проведение ревааскуляризации off-pump, наличие сахарного диабета и/или хронической болезни почек > 3б стадии в анамнезе.

Критерии исключения: гемодинамическая нестабильность, возникшая интраоперационно и потребовавшая проведения инотропной (в дозах более 0,5 мкг/кг/мин эпинефрина) или механической поддержки кровообращения до или после ИК, время пережатия аорты более 100 минут, время ИК более 140 минут.

Пациенты, отвечавшие критериям включения, были разделены на 3 группы с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в Statistica 10.0. В качестве общего анестетика использовали десфлуран (группа № 1), севофлуран (№ 2) и пропофол (№ 3, контрольная группа), в том числе во время экстракорпорального кровообращения. По основным характеристикам, определяемым в рамках дооперационного обследования (антропометрическим данным, сопутствующей патологии, предоперационной терапии), группы были сопоставимы между собой.

Методика анестезии. В группах № 1 и № 2 применяли схожую методику анестезии, различавшуюся лишь основным анестетическим агентом. При проведении индукции анестезии пациенту внутривенно вводили растворы тиопентала натрия (5–7 мг/кг), ардуана (0,08 мг/кг) и фентанила (0,004 мг/кг), контролируя показатели BIS-монитора и адекватность миорелаксации. После интубации трахеи начинали искусственную вентиляцию легких (режим IPPV: дыхательный объем 6–8 мл/кг, частота дыхательных движений 9–12 в минуту). Поток газовой смеси устанавливали на уровне 1 л/мин с FiO₂ 50%, и в 1-й группе начинали ингаляционное введение десфлурана (6–8 объемных %), а во 2-й – севофлурана (3–4 объемных %) до достижения 1 максимальной альвеолярной концентрации (МАК) анестетика.



Использование десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения. Начинали ИК, продолжая контролировать BIS, а также EtCO_2 и $\text{Et}_{\text{sev}}/\text{D}_{\text{es}}$ в линии отвода отработанного газа из оксигенатора. В момент выхода на расчетную производительность основного насоса аппарата ИК проводили переключение эндотрахеального введения анестетика на подачу непосредственно в оксигенатор через аналогичные испарители, встроенные в линию подачи газовой смеси. Дозировки корректировали следующим образом: подачу десфлурана снижали до 3–4 объемных % (0,5–0,75 МАК), а севофлурана – до 1,5–3 объемных % (0,5–0,75 МАК). После выполнения основного этапа операции обратное переключение на эндотрахеальный путь введения проводили при снижении расчетной производительности основного насоса менее 50% от расчетной величины. При этом возвращались к доперфузионным дозировкам препаратов.

Группа № 3 была выбрана в качестве контрольной. Методика индукции анестезии на доперфузионном этапе у этих пациентов не имела отличий от групп № 1 и № 2 за исключением применения в качестве анестетического препарата пропофола (2,5 мг/кг внутривенно). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с использованием тех же принципов, что и при применении ингаляционной анестезии, однако поток газовой смеси устанавливали 2 л/мин с FiO_2 50%. Основным анестетиком для поддержания анестезии в течение всего периода оперативного вмешательства, в том числе в период экстракорпорального кровообращения, был пропофол (постоянная внутривенная инфузия шприцевым дозатором со скоростью 50–80 мкг/кг/мин). До начала ИК препарат подавали в *v. jugularis int. dex.*, с момента выхода на расчетную производительность основного насоса аппарата ИК – в его венозный контур, а после снижения расчетной скорости перфузии ниже 50% – вновь в яремную вену.

Все группы пациентов по временным характеристикам проведенного оперативного вмешательства, экстракорпорального кровообращения и длительности пережатия аорты, а также по количеству наложенных шунтов были сопоставимы.

Для фиксации исследуемых параметров были выбраны следующие точки: T_1 – через 15 минут после начала анестезии; T_2 – после начала ИК и катетеризации кардиохирургом коронарного синуса; T_3 – перед тепловой перфузией миокарда и снятием зажима с аорты; T_4 – по истечении 20 минут после возобновления кровотока по

аорте; T_5 – через 20 минут постперфузионного периода; T_6 – по прошествии 20 минут после завершения анестезии; T_7 – через 12 часов после операции и T_8 – через одни сутки послеоперационного периода. В точках T_1 и T_5 – T_8 отмечали основные параметры гемодинамического профиля. В точках T_2 – T_4 осуществляли забор крови из коронарного синуса сердца для дальнейшей оценки исследуемых биохимических параметров. В точках T_7 – T_8 осуществляли забор венозной крови для определения уровня тропонина I. Кроме того, тяжесть течения послеоперационного периода оценивали, регистрируя длительность пребывания пациента в реанимационном отделении и в хирургической клинике до выписки, продолжительность проведения послеоперационной ИВЛ.

Статистический анализ. Программное обеспечение, использование в ходе анализа, было представлено пакетом статистических модулей Statistica 10.0 (Dell, Inc., США) и электронными таблицами Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., США) с применением статистической надстройки AtteStat. С помощью теста Колмогорова – Смирнова оценивали характер распределения. Данные с нормальным распределением сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (результаты представляли в виде $M \pm \sigma$); с ненормальным – с использованием U-критерия Манна – Уитни (результаты представляли в виде медианы с указанием межквартильного размаха). Значение вероятности ошибки было принято при $p < 0,05$. Методом четырехпольных таблиц с получением критерия χ^2 оценивали частоту развития исследуемых состояний (постперфузионная сердечная недостаточность).

Результаты и обсуждение

Основные гемодинамические параметры пациентов, полученные в ходе исследования, были разделены по основным детерминантам, отражавшим работу сердечно-сосудистой системы: преднагрузке, работе миокарда и постнагрузке. Подробный математический анализ гемодинамических, в том числе расчетных, параметров у рассматриваемой группы больных нами был проведен ранее [7]. Итог этого анализа – отсутствие значимого преимущества в поддержании стабильности гемодинамики в постперфузионном периоде, а также в частоте развития постперфузионной сердечной недостаточности (ППСН) в группах № 1 и № 2 (с добавлением ингаляционного анестетика на этапе ИК) по сравнению с контролем (использование пропофола). Значимые различия не были зафиксированы

между исследуемыми группами и при оценке времени пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также длительности проведения инвазивной респираторной поддержки. Продолжительность пребывания в стационаре до выписки была в группах одинаковой, так же как и послеоперационная летальность.

Помимо оценки различий в частоте клинических проявлений ППСН и, соответственно, необходимости использования специфических методов интенсивной терапии для составления заключения об эффективности и целесообразности продления ингаляционного компонента анестезии на все этапы операции было обращено внимание на следующие аспекты: а) разница в частоте и выраженности ишемии (лактат, пируват и их соотношения в оттекающей от сердца крови) и ишемического повреждения миокарда (тропонин I) после завершения ИК; б) различия в изменении метаболизма некоторых аминокислот, имеющих большое значение для снабжения энергией ишемизированных кардиомиоцитов (аланин, глутамат/глутамин, аспарат/аспарагин, лейцин, изолейцин, валин, таурин).

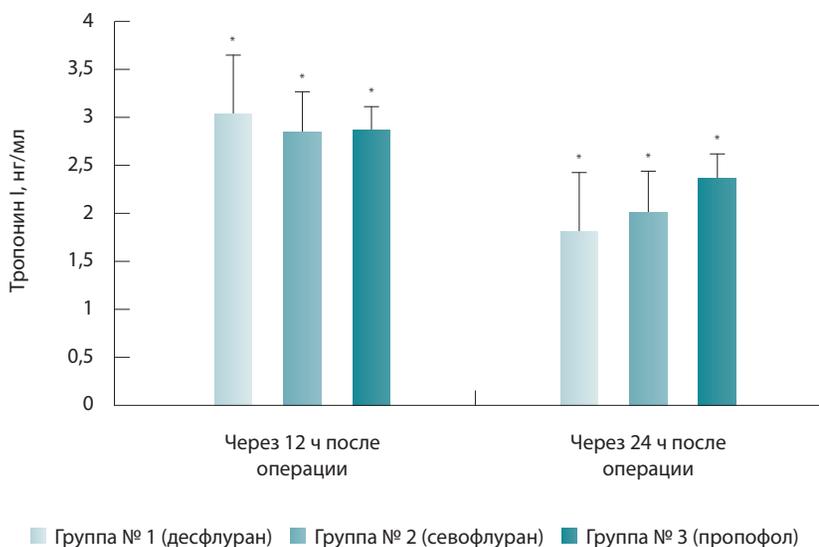
На старте экстракорпорального кровообращения уровни лактата и пирувата в коронарном синусе не превышали референсных значений и не имели различий между группами. На этапе пережатия аорты происходило значимое увеличение уровня этих показателей в группах № 1 ($p=0,047$) и № 2 ($p=0,04$). В группе пропофола также

отмечалась подобная тенденция, однако прирост лактата и пирувата не приобрел значимой величины. При этом межгрупповые различия были недостоверными. После снятия зажима с аорты и реперфузии в течение 20 минут было отмечено продолжение нарастания уровня исследуемых метаболитов во всех трех группах, без возникновения значимой разницы между ними. Динамика уровня лактат-пируватного соотношения с начала ИК также имела тенденцию к нарастанию, однако стартовые уровни показателя уже превышали референсные значения во всех группах, при этом различий в зависимости от применяемого анестетика также не обнаружилось.

Выраженность ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, которую оценивали с помощью определения уровня тропонина I через 12 и 24 часа после операции (рисунок), была во всех группах одинаковой.

Таким образом, несмотря на проводимые мероприятия комплексной защиты миокарда, нам не удалось предотвратить развитие ишемии ни в одной из групп. Продление ингаляционной анестезии на период ИК не привело к изменению этой тенденции.

Понятно, что на итоговый результат лечения пациентов такой сложной категории влияет чрезвычайно большое число факторов, и обеспечить полную рандомизацию групп очень сложно. Один из таких факторов может быть связан с различиями в исходном состоянии кровоснабжения миокарда и в исходном уровне метаболизма в нем. В работе Р. Кароог и соавт. [6], например, было показано, что частота ППСН зависит прежде всего от исходного уровня в крови лактата. Авторы отмечали, что чем он выше в дооперационном периоде, тем чаще развивается послеоперационная дисфункция миокарда и возникает потребность в инотропной поддержке и длительной послеоперационной ИВЛ. Мы проанализировали значимость этого фактора и подтвердили его роль в развитии осложнений уже после реваскуляризации. На уровень лактат-пируватного соотношения в предреперфузионном периоде следует, поэтому, обращать внимание при выработке тактики по снижению вероятности развития ППСН. Высокий уровень лактат-пируватного соотношения должен диктовать необходимость усиления интраоперационной защиты миокарда всеми возможными методами [8, 9]. Однако применительно к рассматриваемым группам исходно каких-либо достоверных различий по данному параметру мы не обнаружили.



Динамика концентрации тропонина I в послеоперационном периоде; * различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков статистически не значимы ($p > 0,05$)



Безусловно, оценка метаболизма миокарда в период ишемии-реперфузии только лишь с помощью стандартных маркеров не может быть полной. Поскольку глюкоза и жирные кислоты – не единственные источники энергии в кардиомиоците, мы проанализировали содержание некоторых других метаболитов в оттекающей от сердца крови: аланина, аспартата, глутамата, таурина, лейцина, изолейцина и валина (таблица).

После начала ИК в группах, в которых применялись ингаляционные анестетики, содержание в крови коронарного синуса этих аминокислот (за исключением аспартата) было значимо более высоким, чем при использовании пропофола ($p=0,041$). Концентрация глутамата и аспартата, независимо от примененного анестетика, значимо не изменялась за время ИК, хотя глутамин и аспарагин – их основные метаболиты – имели тенденцию к снижению во время пережатия аорты во всех группах, что могло быть отражением их поглощения миокардом. Подобная динамика со снижением концентрации в ишемический период и восстановлением ее в период реперфузии была характерна также и для лейцина, изолейцина и валина. Такую же тенденцию имел и уровень аланина в группе № 3. При этом отмечено значимое различие в величине этой аминокислоты с группами № 1 и № 2, где снижения аланина за период пережатия аорты не было. Это может свидетельствовать об усиленном поглощении данной аминокислоты при использовании пропофола, хотя окончательный биохимический смысл данного феномена не вполне ясен. По данным литературы, таурин может отражать степень выраженности ишемии [10], будучи альтернативным лактату и пирувату маркером гипоксии кардиомиоцита. Уровень этого метаболита в наших наблюдениях, в отличие от прочих исследованных аминокислот, был снижен по сравнению с референсными значениями с самого начала ИК и значимо не менялся ни в одной из исследуемых групп.

Таким образом, углубленная оценка метаболизма в миокарде у пациентов, у которых на этапе ИК применяли ингаляционные анестетики и пропофол, не показала явных, бросающихся в глаза, различий.

По совокупности полученных данных можно констатировать, что нам не удалось выявить усиления кардиопротекторного эффекта от добавления ингаляционного анестетика в период экстракорпорального кровообращения ни по одному из изученных параметров. Возможно, ишемия, реперфузия, фактор хирургической агрессии и собственно экстракорпоральной циркуляции

Сравнительная характеристика аминокислотного спектра пациентов в группах исследования

| Точки исследования | Группа № 1 (десфлуран, n=30) | Группа № 2 (севофлуран, n=28) | Группа № 3 (пропофол, n=17) |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Аланин, мкмоль/л | | | |
| До пережатия аорты (Т ₂) | 275 (228–323) | 356 (296–446) | 275 (240–307)** |
| Аноксия (Т ₃) | 280 (237–405) [†] | 285 (208–390) [†] | 151 (116–212)** [†] |
| Реперфузия (Т ₄) | 336 (295–393) [†] | 362 (378–520) [†] | 313 (226–361) [†] |
| Глутамат, мкмоль/л | | | |
| До пережатия аорты (Т ₂) | 63 (43–92) | 68 (45–81) | 65 (60–100) [†] |
| Аноксия (Т ₃) | 74 (49–93) [†] | 67 (48–79) [†] | 69 (63–78) [†] |
| Реперфузия (Т ₄) | 60 (40–82) [†] | 68 (51–78) [†] | 63 (61–99) [†] |
| Аспартат, мкмоль/л | | | |
| До пережатия аорты (Т ₂) | 3,5 (2,0–5,3) | 3,0 (2,0–5,0) | 4,0 (3,0–9,0) [†] |
| Аноксия (Т ₃) | 5,5 (3,2–7,7) [†] | 4,7 (2,1–4,4) [†] | 5,7 (3,1–7,5) [†] |
| Реперфузия (Т ₄) | 3,7 (2,1–4,5) [†] | 3,5 (2,4–5,4) [†] | 5,3 (5,3–12,6) [†] |
| Лейцин, мкмоль/л | | | |
| До пережатия аорты (Т ₂) | 103 (93–118) | 145 (130–161) | 115 (81–133)** |
| Аноксия (Т ₃) | 105 (89–122) [†] | 101 (72–125) [†] | 90 (63–101) [†] |
| Реперфузия (Т ₄) | 80 (70–96) [†] | 126 (97–142) [†] | 96 (80–134) [†] |
| Изолейцин, мкмоль/л | | | |
| До пережатия аорты (Т ₂) | 68 (53–74) | 53 (47–62) | 53 (31–53)** |
| Аноксия (Т ₃) | 57 (32–65) [†] | 54 (43–63) [†] | 41 (20–35) [†] |
| Реперфузия (Т ₄) | 51 (42–64) [†] | 43 (33–47) [†] | 40 (30–41) [†] |
| Валин, мкмоль/л | | | |
| До пережатия аорты (Т ₂) | 191 (149–234) | 226 (192–273) | 194 (171–207)** |
| Аноксия (Т ₃) | 176 (155–212) [†] | 174 (131–224) [†] | 87 (86–144) [†] |
| Реперфузия (Т ₄) | 158 (123–172) [†] | 250 (209–284) [†] | 167 (133–215) [†] |
| Таурин, мкмоль/л | | | |
| До пережатия аорты (Т ₂) | 19 (15–24) | 32 (28–37) | 25 (21–29)** |
| Аноксия (Т ₃) | 17 (14–21) [†] | 20 (16–26) [†] | 15 (13–18) [†] |
| Реперфузия (Т ₄) | 15 (12–21) [†] | 31 (24–37) [†] | 20 (18–23) [†] |

Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха

Различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков: * статистически не значимы ($p > 0,05$), ** статистически значимы ($p < 0,05$)

[†] Внутригрупповые различия статистически не значимы ($p > 0,05$)

крови оказывают несравнимо более мощное патогенное влияние на сердце по сравнению с защитным эффектом анестетиков. Следовательно, модификация методики анестезии с подачей ингаляционного анестетика в оксигенатор аппарата ИК не имеет большого клинического смысла. Для усиления защиты миокарда при проведении операций по улучшению его васкуляризации следует искать другие подходы.

Вывод

Продление подачи в оксигенатор аппарата ИК ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран) не усиливает защиту сердца при выполнении аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Оптимизация методов анестезиологической защиты на основе оценки органопротективного действия галогенсодержащих анестетиков и их роли в предупреждении развития эндотелиальной и митохондриальной дисфункции», № государственной регистрации 115091630049.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Н.С. Молчан – концепция и дизайн исследования, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста; Ю.С. Полушин – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.А. Жлоба – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования; А.Е. Кобак – набор клинического материала, редактирование рукописи; А.А. Хряпа – набор клинического материала, редактирование рукописи, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009;64(9):953–60. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
2. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: a randomized controlled study. *Heart Surg Forum*. 2009;12(1):E1–9. doi: 10.1532/HSF98.20081137.
3. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cossetta D. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):319–25. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.005.
4. McMullan V, Alston RP, Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2015;30(1):6–16. doi: 10.1177/0267659114531314.
5. Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, Grebenchikov OA, Skripkin YV, Cherpakov RA. Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5):1221–7. doi: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
6. Kapoor P, Mandal B, Chowdhury U, Singh S, Kiran U. Changes in myocardial lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratio during cardiopulmonary bypass for elective adult cardiac surgery: Early indicator of morbidity. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(2):225–32. doi: 10.4103/0970-9185.81819.
7. Молчан НС, Полушин ЮС, Жлоба АА, Кобак АЕ, Хряпа АА. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(4):23–31. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
8. Молчан НС, Жлоба АА, Полушин ЮС, Шиганов МЮ, Кобак АЕ, Хряпа АА, Третьякова ИВ. Влияние концентрации пирувата в крови на развитие постперфузионной сердечной недостаточности при операции ревааскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(6):23–30. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-23-30.
9. Полушин ЮС, Молчан НС, Жлоба АА, Шиганов МЮ, Кобак АЕ, Хряпа АА. Доперфузионный уровень лактата и лактат-пируватного соотношения как критерий прогноза развития постперфузионной сердечной недостаточности при операции ревааскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(4):19–28. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-1.
10. Schaffer SW, Jong CJ, Ramila KC, Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle. *J Biomed Sci*. 2010;17 Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S2.

References

1. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009;64(9):953–60. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
2. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: a randomized controlled study. *Heart Surg Forum*. 2009;12(1):E1–9. doi: 10.1532/HSF98.20081137.
3. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cossetta D. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):319–25. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.005.
4. McMullan V, Alston RP, Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2015;30(1):6–16. doi: 10.1177/0267659114531314.
5. Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, Grebenchikov OA, Skripkin YV, Cherpakov RA. Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5):1221–7. doi: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
6. Kapoor P, Mandal B, Chowdhury U, Singh S, Kiran U. Changes in myocardial lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratio during cardiopulmonary bypass for elective adult cardiac surgery: Early indicator of morbidity. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(2):225–32. doi: 10.4103/0970-9185.81819.
7. Molchan NS, Polushin YS, Zhloba AA, Kobak AE, Khryapa AA. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(4):23–31. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
8. Molchan NS, Zhloba AA, Polushin YS, Shiganov MY, Kobak AE, Khryapa AA, Tretyakova IV. Impact of pyruvate concentration in blood on the development of post-perfusion cardiac failure in myocardial revascularization surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(6):23–30. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-23-30.
9. Polushin YS, Molchan NS, Zhloba AA, Shiganov MY, Kobak AE, Khryapa AA. Pre-perfusion lactate level and lactate-pyruvate ratio as a prognostic criterion of development of post-perfusion cardiac failure during the myocardial revascularization surgery with the use of cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(4):19–28. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-1.
10. Schaffer SW, Jong CJ, Ramila KC, Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle. *J Biomed Sci*. 2010;17 Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S2.



Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics?

N.S. Molchan¹ • Yu.S. Polushin¹ • A.A. Zhloba¹ • A.E. Kobak¹ • A.A. Khryapa¹

Aim: To evaluate the possibility to augment myocardial protection with desflurane and sevoflurane by prolongation of their delivery into the oxygenator of the cardiopulmonary bypass (CPB) pump during surgical myocardial revascularization. **Materials and methods:** This randomized prospective study included 75 patients with ischemic heart disease who underwent aortocoronary and mammary coronary bypass grafting with extracorporeal circulation from 2014 to 2017. The patients were allocated into the three study group by means of a random number table generated by Statistica 10.0 software, depending on the anesthetic agent used: group 1, desflurane (n=30), group 2, sevoflurane (n=28), and group 3 (control), propofol (n=17). Desflurane and sevoflurane were delivered into the oxygenator during the artificial circulation. Hemodynamic parameters were assessed, such as cardiac index, total peripheral vascular resistance index, pulmonary artery wedge pressure. Changes in lactate, pyruvate, alanine, glutamate, glutamine, aspartate, asparagine, taurine, leucine, isoleucine and valine levels over time were assessed in blood taken from the heart coronary sinus before aortal clamping, before release of the clamp and after 30 minutes of reperfusion. During the first 24 hours post perfusion, we assessed the incidence of postperfusion heart failure (PPHF), duration of mechanical ventilation and duration of stay in the intensive care unit. Troponin I levels were measured at 12 and 24 hours after the

intervention. **Results:** There were no significant differences in the changes of the hemodynamic parameters over time in all the groups. The PPHF incidence and the course of the postoperative period were similar in all the groups. Irrespective on the type of the anesthesia, lactate and pyruvate levels increased during the CPB, with no significant differences between the groups, as well as the postoperative troponin I levels at 12 and 24 hours after surgery. No differences between the groups were found for the changes of amino acid levels over time, except a significant reduction of alanine levels during the aortal clamp in the group 3. **Conclusion:** Prolongation of desflurane and sevoflurane delivery into the CPB pump oxygenator does not augment myocardial protection during myocardial revascularization surgery.

Key words: cardiopulmonary bypass, ischemic heart disease, sevoflurane, desflurane, propofol, cardioprotection, lactate, pyruvate

For citation: Molchan NS, Polushin YuS, Zhloba AA, Kobak AE, Khryapa AA. Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(3):221–7. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-036.

Received 15 October 2018; accepted 28 January 2019; published 22 July 2019

Funding

The study was performed within the state project “Optimization of the methods for anesthesiological protection based on the assessment of organ protective effects of halogen-containing anesthetics and their role in prevention of endothelial and mitochondrial dysfunction”, State Registration Number 115091630049.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

N.S. Molchan, the study concept and design, collection of the patient groups and clinical material, data analysis, text writing; Yu.S. Polushin, the study concept and design, editing of the manuscript and approval of its final version; A.A. Zhloba, analysis of clinical and experimental study results; A.E. Kobak, collection of clinical data, editing of the manuscript; A.A. Khryapa, collection of clinical data, editing of the manuscript, text writing. All authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Nikolay S. Molchan – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Anesthesiology and Resuscitation¹
✉ 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 338 60 77.
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Yury S. Polushin – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Research Centre for Anesthesiology and Emergency Medicine, Head of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>.
E-mail: polushin1@gmail.com

Alexander A. Zhloba – MD, PhD, Professor, Head of the Biochemistry Department, Scientific and Research Centre¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0605-7617>. E-mail: zhloba@mail.spbnit.ru

Andrey E. Kobak – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Anesthesiology and Resuscitation¹.
E-mail: kobak2006@yandex.ru

Aleksandr A. Khryapa – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Anesthesiology and Resuscitation, Head of the Department of Anesthesiology, Research Centre for Anesthesiology and Emergency Medicine¹. E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation