

# Варианты профилактики и коррекции метаболического ацидоза при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением

Т.В.Клыпа, Л.М.Карев

Центр сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии Клинической больницы №119 ФМБА России

## Введение

Одной из актуальных проблем в практике интенсивной терапии является проблема коррекции метаболического ацидоза. Основной и эффективной мерой коррекции ацидоза является устранение причин его развития. Если дыхательный ацидоз чаще всего можно компенсировать при помощи приемов респираторной терапии, то проблема коррекции метаболического ацидоза остается наиболее сложной, а методы ее решения активно дискутируются в литературе [1–3]. Причины развития метаболического ацидоза многогранны, и поиск их требует подробного клинического анализа.

При операциях с искусственным кровообращением (ИК) потенциально создаются условия для развития метаболического ацидоза. Предрасполагает к этому смена типа кровотока с пульсирующего на линейный, что неизбежно ведет к изменению условий микроциркуляции и усилению образования недоокисленных продуктов обмена веществ. Смена типа кровотока в какой-то мере воспринимается организмом как состояние шока, что посредством ауторегуляции в той или иной степени приводит к централизации кровообращения и ухудшению перфузии периферических тканей [4, 5]. Кроме того, исходное состояние пациентов часто характеризуется наличием сердечной недостаточности с развитием дефицита микроциркуляции. Гемодилуция, фармакологические воздействия, гипотермия, усиливающая циркуляторную гипоксию за счет увеличения вязкости крови, – все эти и многие другие факторы приводят к метаболическому ацидозу или усугубляют его [6, 7].

Декомпенсированный ацидоз, помимо причин, вызвавших его, сам по себе крайне негативно воздействует на организм. Выраженный ацидоз обладает проаритмогенным действием, способствует угнетению контрактильности миокарда, развитию системных нарушений сосудистого тонуса, что усиливает гипоперфузию внутренних органов [5]. Таким образом, начинается формирование «порочного круга» – на фоне системной гипоперфузии происходит угнетение функции печени, почек, легких, головного мозга, происходит торможение синтеза аденозинтрифосфата, дезинтегрируются обменные процессы, что в дальнейшем приводит к развитию синдрома полиорганной дисфункции/недостаточности, который усугубляет уже имеющийся ацидоз [2]. Помимо этого, метаболический ацидоз влияет на фармакодинамику экзогенных и метаболизм эндогенных катехоламинов и других фармакологических препаратов [6, 8].

Кроме того, ишемия миокарда сама по себе является причиной дополнительного выброса биологически активных веществ и недоокисленных продуктов обмена в кровоток. Это происходит после возобновления коронарного кровотока на этапе реперфузии миокарда. Описаны значительные нарушения кислотно-основного состояния (КОС), связанные непосредственно с ишемизированным миокардом [1].

Безусловно, патофизиологическая основа для развития ацидоза во время операций с ИК хорошо изучена, и на современном этапе развития кардиоанестезиологии и перфузиологии специалистам удается своевременно проводить профилактику возможных нарушений. Тем не менее продолжают исследования, направленные на поиск оптимальных препаратов для коррекции метаболического ацидоза.

**Цель исследования** – изучить возможность, эффективность и безопасность применения препарата Трометамол Н (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) при кардиохирургических вмешательствах с ИК в составе раствора для первичного заполнения аппарата ИК (АИК).

## Материалы и методы

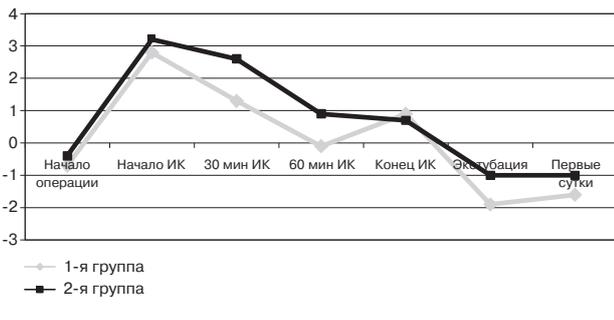
В проспективное исследование включили 212 больных (163 мужчины и 49 женщин) в возрасте  $59 \pm 0,5$  года, функциональный класс по NYHA  $3,4 \pm 0,3$ , оперированных в условиях ИК (длительность ИК  $96 \pm 1,8$  мин, ишемии миокарда  $58 \pm 1,6$  мин) в 2010 г., 73,1% пациентов выполнили аортокоронарное шунтирование в объеме  $3,2 \pm 0,2$  артерии, 17,9% – протезирование клапанов сердца и 9% – сочетанные оперативные вмешательства. Методика анестезиологического обеспечения: индукция анестезии – мидазолам –  $0,1 \pm 0,02$  мг/кг, фентанил –  $7,1 \pm 0,3$  мкг/кг, рокурониум –  $0,9 \pm 0,03$  мг/кг; поддержание анестезии – севофлуран –  $0,7\text{--}2,4$  об%, фентанил –  $1,9 \pm 0,3$  мкг/кг/ч, пропофол по методике ТС1  $1,5 \pm 0,1$  мг/мл во время ИК, рокурониум –  $0,3 \pm 0,03$  мг/кг/ч; искусственная вентиляция легких (ИВЛ) по низкочастотной методике (поток свежего газа 2 л/мин), концентрация кислорода – 40%.

Методика перфузии: альфа-стат, объемная скорость перфузии  $2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, неппульсирующий режим, температурный режим  $35,8\text{--}36,7^\circ\text{C}$ . Всем больным выполнили кровяную кардиоopleгию по методике Калафиори. В период ИК в оксигенатор подавали 70% кислород.

Выделили 2 группы пациентов, сравнимые по возрасту, полу, тяжести исходного состояния, объему и спектру оперативных вмешательств: в 1-й группе (n=102) в состав раствора для первичного заполнения АИК включили раствор натрия гидрокарбоната (НГ) 5% – 200,0 мл, а во 2-й (n=110) – раствор Трометамол Н 3,66% в количестве 6 мл/кг. В остальном первичный состав заполнения АИК был стандартным и включал в себя сбалансированный коллоидный раствор Тетраспан 6% – 1000,0 мл, раствор Стерофундин ИЗО – 250,0 мл, раствор Маннита 10% – 150,0 мл. В 1-й группе на этапе снятия зажима с аорты дополнительно вводили раствор НГ 5% – 100,0 мл.

Всем пациентам проводили стандартный инвазивный мониторинг гемодинамики, центральной и периферической температур, контроль темпа диуреза. КОС, газовый состав артериальной и венозной крови определяли на этапах – начало ИК, 30, 60 мин ИК, конец ИК,

**Динамика ВЕ в течение времени наблюдения в группах.**



после экстубации трахеи, утро первых послеоперационных суток. Также анализировали показатели раннего послеоперационного периода, включая данные биохимического анализа крови. Статистическую обработку данных проводили при помощи методов параметрической статистики, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Критериями исключения являлись наличие у пациентов выраженной исходной или постперфузионной сердечной недостаточности, интраоперационные осложнения, потребовавшие значительного удлинения времени ИК, выраженный синдром острого повреждения легких, исходная хроническая почечная недостаточность, сепсис (бактериальный эндокардит).

## Результаты

Основные показатели КОС и газов крови в течение времени наблюдения в группах представлены в табл. 1. При анализе данных выявили наличие декомпенсированного смешанного алкалоза на начальных этапах ИК в обеих группах, что было связано с щелочным рН растворов (рН раствора Трометамол Н 8,1–8,7), добавленных в первичный объем заполнения АИК, и умеренной гипокапнией. В дальнейшем показатель рН снизился и к концу ИК достиг нормальных значений. Отметим тенденцию к более высокому значению рН в группе Трометамол Н, различия не достигали степени статистической достоверности на всем протяжении периода ИК. ВЕ был достоверно выше в группе Трометамол Н в течение всего ИК, значения его в группах становились эквивалентными к концу ИК после добавления дополнительного количества раствора НГ в 1-й группе. На этапах экстубации трахеи и к исходу первых суток отметили тенденцию к более низкому ВЕ в группе НГ, а показатель рН в 1-й группе на этих этапах был достоверно ниже, хотя и оставался в пределах нормы.

При анализе уровня лактата, газового состава крови в течение времени наблюдения, также как и в исходных показателях КОС, не выявили достоверных отличий в группах.

На рисунке представлена динамика ВЕ в группах. Этот показатель в течение времени наблюдения является более стабильным во 2-й группе пациентов, тем более учитывая то, что в этой группе не требовалось дополнительного введения антиацидемического препарата.

При анализе показателей раннего послеоперационного периода в группах (табл. 2) зафиксировали отсутствие достоверных отличий в основных показателях биохимического анализа крови на этапе утра первых послеоперационных суток. Гемогидробаланс (ГГБ) в группах не отличался, однако он достигался разными дозировками диуретиков (фуросемид вводили в средней дозе в 1 и 2-й группах –  $18 \pm 2,1$  и  $12 \pm 2,9$  мг соответственно,  $p < 0,05$ ). Длительность пребывания в отделении реанимации и ИВЛ в группах не отличалась.

**Таблица 1. Показатели КОС и газового состава крови в течение времени наблюдения в группах**

Параметры	Группа	Начало операции	Начало ИК	30 мин ИК	60 мин ИК	Конец ИК	Экстубация трахеи	Утро первых п/о суток
PO <sub>2a</sub> , мм рт. ст.	1	132±6	347±5	296±5	299±7,4	174±4,2	65±2,2	64±2,8
	2	137±5,8	337±4,8	304,7±5,4	288,4±5	185±4,8	63,4±4,8	65,2±4,8
PCO <sub>2a</sub> , мм рт. ст.	1	34,2±0,5	26,2±0,4	28,1±0,5	28,3±0,3	32±0,4	33,2±0,4	34±0,5
	2	33,9±0,6	27±0,5	28±0,4	29±2	32,8±0,5	34±0,9	35,1±0,8
SaO <sub>2a</sub> , %	1	99,8±0,1	99,6±0,1	99,2±0,1	99,5±0,06	99,6±0,09	99,4±0,07	99,5±0,1
	2	99,7±0,1	99,7±0,02	99,2±0,4	99,5±0,05	99,8±0,06	99,3±0,1	99,6±0,09
PO <sub>2v</sub> , мм рт. ст.	1	34±0,98	43±0,9	42,2±0,4	42±1,5	44,3±0,7	37,3±0,8	34,8±0,9
	2	33,5±0,8	41,5±0,8	38,8±1,9	41,1±1,2	44±0,6	38±1,6	35,9±1,2
PCO <sub>2v</sub> , мм рт. ст.	1	39±0,7	34,6±0,6	32,5±0,4	33±0,6	37,2±0,4	36±1,4	38±1
	2	38,6±0,8	33,6±0,8	33±2,4	34±2,4	38±0,4	38,2±1,2	39±1,6
SvO <sub>2</sub> , %	1	72±0,7	80±0,6	76,7±0,7	77,4±0,9	78,7±3,6	73±2,7	74±1,7
	2	71±0,8	80±0,8	76±0,6	75,5±1,6	77,4±0,6	75±0,6	74±0,9
pH	1	7,36±0,04	7,49±0,004	7,48±0,004	7,47±0,02	7,45±0,005	7,4±0,008	7,38±0,01
	2	7,37±0,004	7,5±0,004	7,49±0,004	7,48±0,007	7,45±0,004	7,43±0,005*	7,4±0,007*
BE	1	-0,7±0,2	2,8±0,2	1,3±0,2	-0,1±0,3	0,9±0,2	-1,9±0,4	-1,6±0,5
	2	-0,4±0,1	3,2±0,17*	2,6±0,4*	0,9±0,4*	0,7±0,2	-1±0,5	-1±0,1
Лактат, моль/л	1	0,8±0,1	1,3±0,1	1,8±0,1	2,3±0,12	2,9±0,2	2±0,3	2,2±0,9
	2	0,9±0,1	1,5±0,1	2±0,17	2,2±0,1	3,1±0,3	2,3±0,5	1,9±0,8

Примечание. П/о – послеоперационный; \*статистически достоверные отличия при межгрупповом сравнении (p<0,05). Здесь и далее в табл. 2: 1-я группа – в составе раствора для первичного заполнения АИК раствор НГ, 2-я группа – раствор Трометамол Н.

**Таблица 2. Некоторые показатели раннего послеоперационного периода в группах**

Группа	Креатинин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	АЛТ, МЕ	АСТ, МЕ	К, моль/л	Na, моль/л	ГБ с учетом операционной, мл	ОРИТ, ч	ИВЛ, мин
1	110±5,4	8,3±1,4	45±4	32±2,9	3,9±0,1	142±3	+430±23	21±2,1	178±5,6
2	107±3,7	8,1±1,1	40±2,6	35±1,6	4,1±0,1	145±2	+380±45	20±1,6	169±9,6

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

## Обсуждение

Применение раствора Трометамол Н для коррекции КОС рассматривается многими авторами как перспективное направление. Привлекательным является механизм действия препарата. В отличие от НГ, эффект которого основан на реакции нейтрализации кислот, Трометамол Н является протонным акцептором, который способен стать частью буферной системы организма и увеличить количество бикарбонат-ионов, связывая фиксированные катионы, метаболические кислоты и водородные ионы. При этом снижается парциальное давление углекислого газа в капиллярах и интерстициальном пространстве, что облегчает диффузию углекислоты из клеток. Значительное преимущество раствора Трометамол Н состоит в том, что он нейтрализует как внеклеточный, так и внутриклеточный избыток ионов водорода [6]. Ощелачивание крови с помощью НГ нельзя отнести к разряду оптимальных решений, так как данный препарат на фоне нейтрализации внеклеточного ацидоза может вызывать внутриклеточный ацидоз. Это объясняется тем, что связывая ионы H<sup>+</sup>, НГ образует угольную кислоту, которая распадается на двуокись углерода и воду. Двуокись углерода может диффундировать в клетки, где в реакции с водой

образуются ионы водорода, вызывая внутриклеточный ацидоз [9, 10].

На протяжении истории развития кардиохирургии для коррекции КОС в состав раствора для первичного заполнения АИК рекомендовали введение антиацидемических препаратов (раствор НГ, трисамина). Многие исследователи предлагали дополнительное введение НГ на этапе снятия зажима с аорты и пуска кровотока [11]. Более того, учитывая негативное воздействие ацидоза на организм в целом, до настоящего времени разрабатываются схемы пролонгированного введения НГ после операции с ИК. При этом убедительных доказательств уменьшения проявлений почечной дисфункции в послеоперационном периоде на фоне инфузии раствора НГ получено не было [12].

Некоторые работы рекомендовали применение щелочных растворов в составе кардиopleгии профилактики повреждения миокарда в период его ишемии. Повреждение миокарда происходит в том случае, если уровень аденозинтрифосфата в миокардиоцитах значительно снижается. В период аноксии метаболизм в миокарде полностью не останавливается, доминируют анаэробные процессы, накапливается молочная кислота, в результате снижается внутриклеточный уро-

вень рН [13, 14]. Методика Калафиори не предусматривает дополнительного введения препаратов в кардиоплегический раствор, однако они попадают в миокард вместе с кровью из АИК.

Одними из потенциально полезных в кардиохирургической практике эффектов препарата Трометамол Н являются слабый осмодиуретический и минимальный гипогликемический эффекты [15]. Существуют данные, что применение раствора Трометамол Н при кетоацидозе эффективно и приводит к полноценному восполнению дефицита оснований, облегчает усвоение инсулина тканями, что позволяет использовать меньшие дозы экзогенного инсулина для коррекции состояния. Возможно, эти эффекты могут быть шагом на пути решения проблемы постперфузионной гипергликемии и инсулинорезистентности.

Осмодиуретический эффект раствора Трометамол Н, сравнимый с таковым у маннитола, был оценен у пациентов с черепно-мозговой травмой, поскольку на фоне препарата Трометамол Н быстрая коррекция КОС в ликворе и ткани мозга и осмотический эффект привели к уменьшению отека мозга [16]. Гипотетически подобный положительный эффект возможен при синдроме капиллярной утечки и интерстициальных гипергидратациях, в той или иной степени имеющих место у пациентов после ИК.

Вопрос о способах дозирования раствора Трометамол Н подвергается в литературе достаточно широкой трактовке. Доза препарата Трометамол Н обычно рассчитывается согласно формуле  $K=V \times E$ , где  $K$  – количество 3,66% раствора Трометамол Н (мл),  $V$  – дефицит оснований (ВЕ, ммоль/л),  $E$  – масса тела больного (кг). Однако методика «слепого» буферирования предполагает введение препарата Трометамол Н до 500 мл/ч, а также допустимым является расчет 3–6 мл/кг или 5–10 мл/кг/ч. Максимальная доза у взрослых составляет 1,5 г/кг/сут (т.е. 1–2 л/сут) [15].

## Выводы

1. Применение буферного раствора Трометамол Н в дозе 6 мл/кг при кардиохирургических вмешательствах с ИК в составе раствора для первичного заполнения АИК является безопасным и эффективно корригирует КОС.

2. В сравнении с раствором НГ раствор Трометамол Н способствует поддержанию более высоких значений ВЕ и рН крови во время ИК, а в динамике – более стабильному КОС в процессе перфузии, постперфузионном и раннем послеоперационном периодах.

3. Препарат Трометамол Н не ухудшает течение раннего послеоперационного периода и за счет диуретического эффекта приводит к снижению дозировок диуретиков в течение операционных суток.

## Литература

1. Черный В.И., Кузнецова И.В., Момот Н.В. и др. Принципы и методы коррекции метаболического ацидоза, возникающего во время реперфузии при операциях на сердце с искусственным кровообращением. Украин. журн. экстремальной медицины им. Г.А.Можжева. 2007; 3: 48–55.
2. Bak MI, Ingwall JS. Acidosis during ischemia promotes adenosine triphosphate resynthesis in postischemic rat heart – in vivo regulation of 5'-nucleotidase. *J Clin Invest* 1994; 93 (1): 40–9.
3. Gebhach BK, Schmidt GA. Bench-to bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit – the role of buffers. *Crit Care* 2004; 8: 259–65.
4. Хенсли Ф.А.-мл., Мартин Д., Грэвли Г.П. Практическая кардиоанестезиология. М.: Медицинское информационное агентство, 2008; с. 802–38.
5. Kaplan A. *Kaplan's Cardiac Anesthesia. 5-th Edition* Joel A. Kaplan, MD, CPE, FACC, 2006.
6. Деметьева И.И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии при хирургических вмешательствах и в отделении интенсивной терапии. М.: Рош-Москва, 2007.
7. Рагимов А.А., Еременко А.А., Никифоров Ю.В. Трансфузиология в реаниматологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2005; с. 241–312.
8. Kaplan JA, Guffin AB, Yin A. The effects of metabolic acidosis and alkalosis on the response to sympathomimetic drugs in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 2: 481.
9. Марино П.И. Интенсивная терапия. Пер. с англ. доп. Гл. ред. А.М. Мартынов. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998.
10. Hindman BJ. Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis: Physiologic considerations. *Anesthesiology* 1990; 72: 1064.
11. Ghosh S, Falter F, Cook DJ. *Cardiopulmonary bypass. Cambridge university press*, 2009.
12. Schon J, Shubert M, Guder J et al. Perioperative sodium bicarbonate infusion fails to improve renal function in clinical practice: a prospective cohort study. *Cardiothoracic and vascular anesthesia (Suppl. EACTA)* 2011; 25: S3–31.
13. Minasian SM, Galagudza MM, Vasil'eva MS et al. Myocardial protection against global ischemia-reperfusion with use of Krebs-Henseleit buffer-based cardioplegic solution. *Perfusion* 2007; 22: 353–62.
14. Triana JR, Yanagibashi M, Larson DF. Mathematical modeling of buffers used in myocardial preservation. *Perfusion* 2007; 22: 353–62.
15. Стуров Н.В. Трометамол при ацидозе: особенности применения и безопасность. *Трудный пациент*. 2007; 15–16.
16. Engstrom M, Schott U, Nordstrom CH et al. Increased lactate levels impair the coagulation system—a potential contributing factor to progressive hemorrhage after traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18: 200–4.

## Индекс лекарственных препаратов:

**Трометамол: ТРОМЕТАМОЛ Н  
(Берлин Хеми/Менарини, Германия)**