

Канус И.И., Кизименко А.Н., Питкевич Э.С.
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Витебский городской клинический роддом №1,
Гомельский государственный медицинский университет

Влияние актопротектора 2-этилтиобензимидазола бромид на состояние гемодинамики при гистерэктомии по поводу осложненной миомы матки

Поступила в редакцию 16.04.2010 г.

Резюме

Оптимизация анестезиологического обеспечения гистерэктомии при осложненных миомах матки является актуальной задачей клинической анестезиологии. Это обусловлено наличием у больных сопутствующей артериальной гипертензии, приводящей к интраоперационному росту артериального давления и дооперационной гипоксии, связанной с длительной анемизацией. Проанализировано влияние дооперационного назначения актопротектора 2-этилтиобензимидазола бромид на состояние интраоперационной гемодинамики. Обследовано 130 больных, перенесших гистерэктомию по поводу миомы матки, из них 30 перед операцией получали двукратно 2-этилтиобензимидазола бромид по 0,25. Установлено, что у больных, получавших 2-этилтиобензимидазола бромид, отмечается стабилизация гемодинамических показателей на более низких цифрах, отмечается уменьшение вариабельности показателей на различных этапах операции и ограничение стрессорных изменений гемодинамики на наиболее травматических этапах операции. Полученные данные позволяют заключить, что дооперационное назначение 2-этилтиобензимидазола бромид способствует стабилизации интраоперационной гемодинамики и повышает качество анестезиологического обеспечения гистерэктомии.

Ключевые слова: миома матки, гистерэктомия, интраоперационная гемодинамика, анестезия.

В настоящее время проблему обезболивания и защиты от операционного стресса призвана решать многокомпонентная сбалансированная анестезия, однако, она не может полностью исключить отрицательные метаболические эффекты хирургического вмешательства.

Исследования показали, что широко применяемая в клинической практике комбинированная многокомпонентная общая анестезия на основе атаралгезии и низкочастотной ингаляции кислородно-закисной смеси не только не обеспечивает адекватной антиноцицептивной защиты на высокотравматичных этапах обширных операций на органах брюшной полости, но и обуславливает значительную фармакологическую нагрузку на организм пациента [1].

Специфика анестезиологического пособия в гинекологии определяется особенностями топографо-анатомического расположения внутренних органов, а также наличием у подавляющего большинства оперируемых женщин одного или нескольких видов экстрагенитальной патологии. При гинекологических операциях, произведенных лапаротомическим доступом, особенно при экстирпации матки с придатками, хирургические манипуляции связаны с длительной травматизацией обширных рефлексогенных зон малого таза, кишечника, мочевого пузыря, прямой кишки, крупных сосудистых образований и структур забрюшинного пространства [2].

Многогранность патофизиологических, биохимических и иммунологических эффектов операционного стресса обуславливает сложность проблемы его ограничения. Использование принципа: «один патофизиологический эффект - один лекарственный препарат» представляется нецелесообразным и ведет к необоснованной полипрагмазии в периоперационном периоде. В этом плане представляют интерес препараты группы антигипоксантов (актопротекторов), что связано с широким спектром их фармакологического действия на различные уровни клеточной энергетике. Основной целью применения лекарственных средств указанной группы являлось обеспечение возможности сохранения функциональной полноценности клеточных структур в условиях, когда клетка работает в условиях энергетического минимума [3].

В 70-х годах XX столетия российскими специалистами была синтезирована новая группа фармацевтических препаратов, обладающая способностью повышать резистентность организма или отдельных органов к дефициту кислорода. Разработанные препараты были объединены в группу антигипоксантов, основным свойством которых оказалась способность сохранить или повысить активность энергосинтезирующих процессов клетки, находящейся в условиях гипоксии, оптимизировать работу электронтранспортной дыхательной системы митохондрий [4].

В дальнейшем антигипоксанты использовались в различных областях хирургии. Они доказали свою эффективность при лечении тяжелых гнойных раневых процессов, применялись для ограничения выраженности синдрома эндогенной интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях различных органов, в кардиохирургии, в том числе в условиях использования аппарата искусственного кровообращения, при лечении тяжелых форм перитонита, а также различных видов шока (ожогового, травматического и геморрагического) [5].

Фармакологическое действие препарата основано на его способности усиливать клеточный метаболизм, что в свою очередь является результатом активизации синтеза РНК. При этом самое выраженное действие 2-этилтиобензимидазола бромид отмечается в клетках органов, наиболее чувствительных к кислородной недостаточности. Одним из

следствий активизации обмена РНК является увеличение содержания ключевых ферментов и активности ряда ферментных систем, работа которых обеспечивает энергопродукцию и антиоксидантную защиту [6].

2-этилтиобензимидазола бромид способен понижать потребление кислорода клетками и ингибировать процессы свободнорадикального окисления несмотря на отсутствие доказанного экспериментально прямого антиоксидантного действия [4].

■ ЦЕЛЬ

Установить характер влияния 2-этилтиобензимидазола бромида на состояние гемодинамики при гистерэктомии по поводу осложненной миомы матки.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 130 больных в возрасте от 36 до 58 лет, которые были разделены на две группы в зависимости от того, использовался или не использовался антигипоксикант 2-этилтиобензимидазола бромида в периоперационном периоде.

Больные, которым было проведено обследование, распределились следующим образом: в 1-ую группу вошли 30 больных, получавших в дополнение к традиционной терапии в периоперационном периоде 2-этилтиобензимидазола бромид «рег ос» по схеме: 0,25 в 18.00 накануне операции и 0,25 в 6.00 в день операции, затем продолжали его получать также и после операции: в первые и пятые сутки - 0,25 однократно, во 2-4-е сутки по 0,25 два раза в сутки; во 2-ую группу вошли 100 больных, в периоперационном периоде не получавших указанный препарат.

Проведенный анализ состава обследуемых групп показал, что они имеют схожую структуру по наиболее значимым для проведения запланированных исследований параметрам, таким как: возраст, физическое развитие, наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, акушерско-гинекологический анамнез, ход и длительность операции, вид анестезиологического пособия, данные клинических и инструментальных методов обследования, величина интраоперационной кровопотери, размер миомы и степень дооперационной анемии.

В первой группе признаки анемии отмечались у 13 больных (44,4%), при этом 1-я степень анемии была установлена у 5 (16,7%), 2-я - у 6 (20,0%) и 3-я - у 2 (6,7%) обследуемых. Во второй группе признаки анемии были установлены у 37 больных (37,0%), при этом 1-я степень анемии отмечена у 18 (18,0%), 2-я - у 12 (12,0%) и 3-я - у 7 (7,0%) обследуемых.

Количество больных, вошедших в III группу операционно-анестезиологического риска по шкале AAA, составило 56,7% в первой обследуемой группе и 60,0% во второй. Во II - вошло 43,3% больных первой обследуемой группы и 40,0% больных второй группы. Больных, отнесенных в I и IV группы операционного риска по шкале AAA, не было в обеих обследуемых группах. Статистически достоверных различий по числу больных, отнесенных в группы риска по AAA среди пациентов первой и второй групп не получено ($p > 0,05$).

Подготовка к оперативному вмешательству производилась седативными препаратами в общепринятых терапевтических дозах. Больные, страдающие артериальной гипертензией, принимали гипотензивные

препараты в дозировках, предписанных кардиологом. При необходимости у больных с повышенным эмоциональным фоном на ночь вводился седуксен в/м в дозе 5-10 мг. За 30 минут до подачи в операционную в/м вводился 0,1% раствор атропина сульфата в дозе 0,014 мг/кг, 1% раствор морфина гидрохлорида в дозе 0,14 мг/кг.

Методика проведения общей анестезии у больных обеих групп была единой. При этом группы были подобраны таким образом, что количество вводимых лекарственных препаратов, используемых для наркоза, в расчете на единицу массы пациентки в первой и второй группах статистически достоверно не различалось. Вводный наркоз осуществлялась внутривенным медленным введением 2,5% раствора тиопентал-натрия в течение 2 минут в дозе $7,05 \pm 1,02$ мг/кг. В качестве миорелаксанта использовался 2% раствор дитилина в дозе $2,79 \pm 0,33$ мг/кг. На фоне вводного наркоза производилась интубация трахеи с последующим переводом больного на ИВЛ, осуществляемую при помощи аппарата МК-1-1 «РеспектПЛЮС» (Беларусь) в режиме нормовентиляции. Перед выполнением разреза кожи производилось последовательное в/венное введение 0,005% раствора фентанила и 0,25% раствора дроперидола. Поддержание анестезии выполнялось ингаляцией смеси $N_2O:O_2=7:3$, что контролировалось посредством газового анализатора Datex Ohmeda Sarpomac Ultima. НЛА осуществлялась дробным введением фентанила в дозировке $0,003 \pm 0,001$ мг/кг*час с добавлением дроперидола $0,074 \pm 0,029$ мг/кг*час. Поддержание миорелаксации по ходу операции осуществлялась ардуаном в дозировке $0,047 \pm 0,011$ мг/кг*час. Подачу N_2O прекращали на этапе ушивания кожи.

Оперативное вмешательство больным обеих групп была выполнено в объеме: лапаротомия, гистерэктомия.

На протяжении оперативного вмешательства проводился стандартный интраоперационный мониторинг аппаратом Draeger «Dialog 2000» с автоматической регистрацией величин САД, ДАД, среднего артериального давления, вычисляемого по формуле $ДАД + 1/3 \times (САД - ДАД)$, ЧСС ($мин^{-1}$), ЭКГ, определение сатурации кислорода. В качестве косвенной характеристики уровня потребления кислорода миокардом использовали величину «двойного произведения», определяемую как произведение величин ЧСС и САД, деленное на 100.

При помощи персональной ЭВМ обрабатывались результаты исследований с использованием методов описательной статистики (пакет анализа данных из Microsoft Excel 97).

Достоверность различий исследуемых величин определялась при использовании критерия Стьюдента (критерий t) (параметрическое распределение данных) и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (критерий U) при непараметрическом распределении. Показателем достоверности считали величину доверительной вероятности более 95% ($P < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Величины САД, ДАД, Адср, ДП и ЧСС фиксировались на девяти этапах исследования:

- при поступлении в клинику;
- при поступлении в операционную (на следующие сутки после поступления в клинику);

- во время интубации трахеи;
- начало операции (разрез кожи);
- на 15-й минуте операции (после стабилизации изменений гемодинамики, связанных с началом операции);
- середина операции (определялась ретроспективно при анализе информации, записанной при мониторинговании);
- удаление матки (наиболее травматический этап оперативного вмешательства);
- ушивание операционной раны;
- экстубация.

С учетом предположения о том, что наиболее стрессогенными этапами оперативного вмешательства являются разрез кожи и удаление матки, представляют интерес изменения показателей гемодинамики у больных обеих групп на наиболее травматических этапах операции по отношению к их исходному уровню.

Изменения исследуемых показателей на наиболее травматических этапах операции представлены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1, на этапе разреза кожи статистически достоверных изменений по отношению к исходному уровню не получено. В то же время отмечена тенденция к уменьшению всех исследуемых гемодинамических показателей у больных обеих групп на данном этапе операции.

Установлено, что у больных обеих исследуемых групп на этапе удаления матки отмечается противоположная тенденция к увеличению всех исследуемых показателей по отношению к исходному уровню.

У больных первой группы прирост САД на этапе удаления матки составил 3,8% по отношению к исходному уровню, прирост ДАД - 4,7%, АДср - 2,7%, ДП - 6,4%, ЧСС - 7,6%. Статистически достоверных различий между анализируемыми показателями при удалении матки и их исходным уровнем у больных первой группы получено не было ($P > 0,05$).

Таблица 1

Изменения исследуемых показателей на наиболее травматических этапах операции

Показатели	Первая группа (n=30)			Вторая группа (n=100)		
	Исходный	Разрез кожи	Удаление матки	Исходный	Разрез кожи	Удаление матки
САД (мм рт. ст.)	139,71 ± 3,69	128,0±3,60	142,64±3,85	141,62± 5,92	124,14± 5,42	152,84±5,91
ДАД (мм рт. ст.)	83,19± 1,95	80,54±1,89	88,69±1,97	87,58±3,92	78,35±3,69	89,24±3,95
АДср(мм рт. ст.)	101,97± 1,87	96,42±1,65	104,71±1,78	105,56± 4,25	93,67±4,02	110,11 ±4,25
ДП	119,47± 9,86	108,84± 9,45	131,60±8,21	136,13± 17,86	116,74± 14,86	168,53± 15,58*
ЧСС(1/мин)	85,50±4,11	90,54±4,22	92,26±5,02	96,12±5,30	87,65±8,55	110,27± 6,47*

Примечание: * - $P < 0,05$ по отношению к исходному уровню данного показателя.

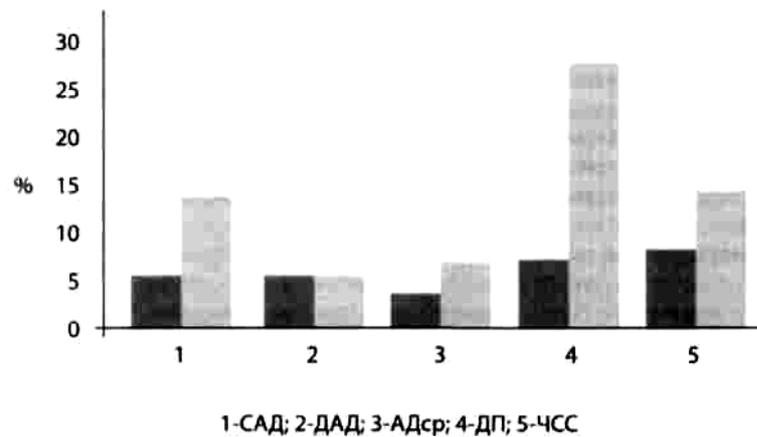


Рисунок 1
Прирост исследуемых гемодинамических показателей на этапе удаления матки по отношению к дооперационному уровню у больных обеих групп

У больных второй группы прирост САД на этапе удаления матки составил 12,8% по отношению к исходному уровню, прирост ДАД - 5,1%, АДср-6,1%, ДП -28,0%, ЧСС- 13,6%. Статистически достоверными различиями между анализируемыми показателями при удалении матки и исходным уровнем у больных второй группы оказались для САД, ДП и ЧСС ($P < 0,05$). По этим же показателям были получены статистически достоверные различия также при сравнении между первой и второй группами на этапе удаления матки ($P < 0,05$).

Прирост исследуемых показателей по отношению к их исходному уровню на этапе удаления матки у больных обеих групп представлен на рисунке 1.

Как показано на рисунке 1, применение 2-этилтиобензимидазола бромид в комплексной предоперационной подготовке позволяет уменьшить прирост показателей САД, ДП и ЧСС, наблюдаемых на этапе удаления матки, и тем самым способствует ограничению стрессорных изменений гемодинамики на наиболее травматическом этапе операции.

Наиболее существенным различием интраоперационной гемодинамики у больных обеих групп была вариабельность показателей, характеризующих кровообращение. Из всех исследуемых в ходе оперативного вмешательства гемодинамических показателей наименьший диапазон колебаний был отмечен для величины АДср. В связи с этим, нами проанализированы ее интраоперационные изменения у больных обеих групп.

Динамика величины АДср на различных этапах оперативного вмешательства представлена на рисунке 2.

Как следует из рисунка 2, у больных первой группы, получавших 2-этилтиобензимидазола бромид в ходе предоперационной подготовки, обнаруживается большая стабильность анализируемого показате-

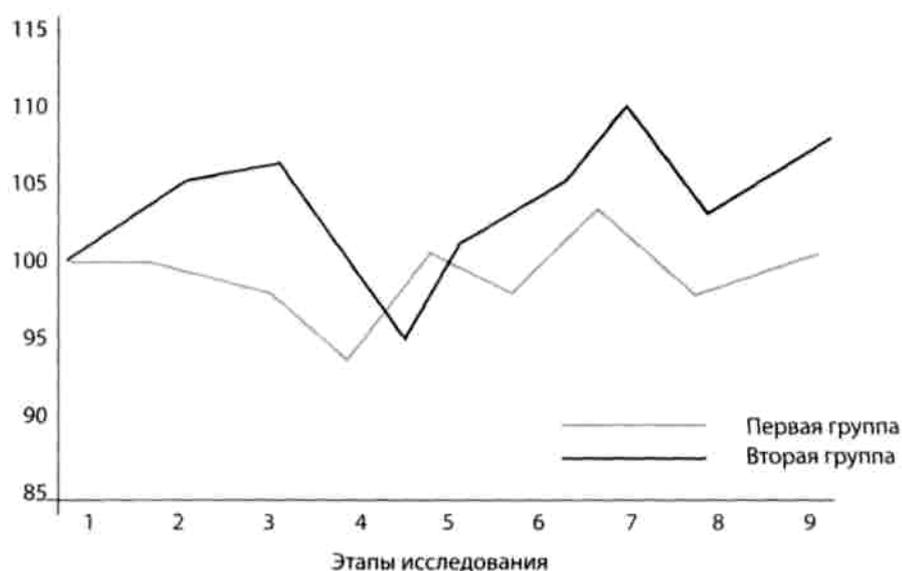


Рисунок 2
Изменения величины АДср в первой и второй группах на этапах оперативного вмешательства

ля на всех этапах оперативного вмешательства, чем у больных второй группы, получавших традиционную предоперационную подготовку.

Для характеристики степени variability изучаемых показателей на анализируемых этапах нами использован расчет коэффициента вариации как отношения среднего квадратического отклонения к средней арифметической. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Результаты исследований показали, что все изучаемые показатели у больных первой группы имеют меньшую variability, чем у больных второй группы. Коэффициент вариации показателей САД у больных первой группы в 2,5 раза меньше, чем во второй; показателей ДАД у пациентов, получавших 2-этилтиобензимидазола

Таблица 2
Вариабельность показателей интраоперационной гемодинамики у больных обеих групп

Гемодинамический показатель	Коэффициент вариации	
	Первая группа (n=30)	Вторая группа (n=100)
САД	0,10	0,25
ДАД	0,05	0,16
Среднее АД	0,03	0,17
ЧСС	0,46	0,85
ДП	0,83	2,56

бромид, в 3,2 раза меньше, чем среди не использовавших его. Вариабельность среднего АД у больных первой группы в 5,7 раза меньше, чем у больных второй группы, ЧСС и ДП - в 1,8 и 3,1 раза соответственно.

Факторами, обуславливающими высокий риск дестабилизации интраоперационной гемодинамики в процессе экстирпации матки при больших миомах, являются интенсивное раздражение рефлексогенных зон малого таза, значительная операционная кровопотеря, длительность оперативного вмешательства, приводящая к потреблению больших количеств средств для обеспечения анестезии, наличие существенных патофизиологических и метаболических сдвигов в организме больной, связанных с заболеванием. Грицюк А.И. (1984) описывает поражение сердца как клиническое проявление миомы матки («миомное сердце») [7]. Изменения со стороны сердца характеризуются его умеренным расширением, появлением функциональных систолических шумов, артериальной гипертензией, нарушениями ЭКГ. Указанные обстоятельства в значительной мере ослабляют функциональную активность механизмов, ответственных за регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы, что особенно проявляется в условиях воздействия анестетиков и хирургического стресса.

Использование антигипоксанта 2-этилтиобензимидазола бромид дает возможность получить положительный эффект за счет активизации работы ферментных систем, ответственных в той или иной мере за центральную регуляцию кровообращения. В основе механизма действия 2-этилтиобензимидазола бромид и его аналогов - производных 2-тиобензимидазола - лежит активация синтеза РНК в разных клетках, приводящая к усилению синтеза белка. Активация синтеза РНК данными препаратами обусловлена их взаимодействием с геномом, вероятно, вследствие структурного сходства бензимидазола с пуриновыми основаниями - аденином и гуанином. Данный эффект не является органо- или тканеспецифичным, однако он всегда более выражен в тех органах и тканях, в которых активно протекают процессы синтеза РНК.

2-этилтиобензимидазола бромид рассматривают как препарат, относящийся к группе пластических регуляторов нарушенного гипоксией метаболизма, проявляющего эффект в первую очередь в тканях, наиболее требовательных к кислороду. Их эффект объясняется перестройкой обменных процессов под влиянием наработки структурных белков и ферментов, определяющих энергообеспечение тканей. Для достижения максимального действия 2-этилтиобензимидазола бромид важно его опережающее по времени применение по отношению к эпизоду гипоксии.

2-этилтиобензимидазола бромид активирует синтез белков, обеспечивающих характерный для данных препаратов эффект экономизации: уменьшение потребления кислорода и теплопродукции, снижение расходования энергетических ресурсов.

В порядке объяснения стабилизирующего эффекта 2-этилтиобензимидазола бромид на интраоперационную гемодинамику преимущественно у больных, длительное время находившихся в состоянии хронической гипоксии, обусловленной дооперационной

анемизацией, можно предполагать, что его применение с одной стороны препятствует усугублению метаболических нарушений миокардиального синцития, индуцированных гипоксией, с другой стороны сохраняет структуру и функцию этой ткани. В свою очередь развитию ишемии отдельных участков миокарда у этой категории больных может способствовать гиперактивация симпато-адреналовой системы, индуцируемая действием операционного стресса, что приводит к увеличению потребления кислорода миокардом, появлению нарушений ритма и коронарного вазоспазма. Применяемый в опережающем по отношению к операционному стрессу режиме 2-этилтиобензимидазола бромид способствует сохранению энергетического потенциала мышцы сердца, вызывает коррекцию гипоксических нарушений ионного равновесия, препятствуя внутриклеточному ацидозу и внутриклеточному накоплению ионов кальция и натрия, предотвращает неблагоприятное влияние свободных радикалов. Оптимизация сократительной функции миокарда в условиях предъявляемых повышенных нагрузок, достигаемая в результате предоперационного применения 2-этилтиобензимидазола бромида, клинически проявляется меньшим разбросом гемодинамических показателей в ходе гистерэктомии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют заключить, что применение 2-этилтиобензимидазола бромида перед операцией стабилизирует интраоперационную гемодинамику у больных, подвергаемых гистерэктомии по поводу миомы матки, на более низких значениях по сравнению с больными, получавшими традиционную предоперационную подготовку. Интраоперационная гемодинамика характеризовалась уменьшением диапазона колебаний основных показателей (САД, ДАД, АДср, ДП и ЧСС) на различных этапах хирургического вмешательства. Увеличение исследуемых показателей гемодинамики на наиболее травматическом этапе операции (удаление матки) по отношению к дооперационному уровню составило для САД 3,8% среди больных, получавших 2-этилтиобензимидазола бромид перед операцией, и 12,8% у больных второй группы; для ДП 6,4% и 28,0%, для ЧСС 7,6% и 13,6% соответственно. Коэффициент вариации САД у больных первой группы оказался в 2,5 раза меньше, чем во второй; ДАД у пациентов, получавших 2-этилтиобензимидазола бромид, в 3,2 раза меньше, чем среди не использовавших его. Коэффициент вариации среднего АД у больных первой группы был в 5,7 раза меньше, чем у больных второй группы, ЧСС и ДП - в 1,8 и 3,1 раза меньше соответственно. Стабилизация интраоперационной гемодинамики, достигаемая при помощи предоперационного назначения 2-этилтиобензимидазола бромида, является показателем повышения уровня защиты организма от хирургического стресса и показателем повышения качества анестезиологического обеспечения операции.

----- **Resume** -----

Kanus 1.1., Kizimenko A.N., Pitkevich E.S.
Byelorussian medical academy of postgraduate education,
Vitebsk municipal maternity hospital N1,
Gomel medical university

Haemodynamic effects of preoperative ethylthiobenzimidazol hydrobromide administration in the patients undergone hysterectomy because of complicated leiomyoma

Anesthesia optimizing is actual problem for the patients undergone hysterectomy because of complicated leiomyoma. This is result of accompanying arterial hypertension that leads to increase of arterial pressure level (APL) during surgery (1) and prolonged preoperative anemisation (2). Haemodynamic effects of preoperative ethylthiobenzimidazol hydrobromide administration are investigated. 130 women were included and 30 of them received 0,25 ethylthiobenzimidazol hydrobromide twice preoperationally. Patients who have received ethylthiobenzimidazol hydrobromide showed decreasing variability of main haemodynamic indices during surgery (APL, heart rate (HR)). Also decrease of APL and HR was observed at the most stressogenous steps of hysterectomy. The data allow to conclude that preoperative ethylthiobenzimidazol hydrobromide administration restricts the stress-induced changes of haemodynamics during hysterectomy and improves the quality of anaesthesia.

Key words: leiomyoma, hysterectomy, intraoperative haemodynamics, anaesthesia.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Овезов А.М. Протокол проведения анестезиологического пособия при панкреатодуоденальных резекциях / А.М. Овезов, А.В. Мироненко // Клин, анестезиол. и реаниматол. -2004.- Т. 1.-№3.-С.26-27.
2. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков и соавт. - М.: «Триада-Х», 2000. - 384с.
3. Сорокина Е.А. Влияние бемитила на активность цитохром Р-450 зависимых монооксигеназ в печени и лимфоцитах человека / Е.А. Сорокина, СВ. Сибиряк, С.А. Сергеева // Эксперим. клин, фармакол. - 2002. - Т. 65. - №3. - С. 31-34.
4. Беїтил (bemitylum) - антигіпоксанти, актопротектор: фармакологічні ефекти та клінічне застосування в медицині / Е.С. Піткєвіч та ін. - Київ, 2001. - 44 с.
5. Лызиов А.Н. Применение антигипоксантов в хирургии / А.Н. Лызиов, Э.С. Питкевич // Актуальные вопросы медицины и новые вопросы медицинского образования / Мат. межд. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию ГГМИ. - Мозырь: Белый ветер, 2000. - С. 51-54.
6. Смирнов А.В. Бемитил: механизмы действия и связанные с ним эффекты / А.В. Смирнов // Физиологически активные вещества: межвед. сб. науч. трудов. - Киев, 1993. - С. 5-9.
7. Грицюк А.И. Пособие по кардиологии / А.И. Грицюк. - Киев, 1984. - 560с.