

И.И. КАНУС, А.Н. КИЗИМЕНКО², Э.С. ПИТКЕВИЧ³

**ВЛИЯНИЕ АКТОПРОТЕКТОРА «БЕМИТИЛ»
НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ГИСТЕРЭКТОМИИ
ПО ПОВОДУ ОСЛОЖНЁННОЙ МИОМЫ МАТКИ**

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,
УЗ «Витебский городской клинический роддом №1»²,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»³,
Республика Беларусь

Цель. Установить характер влияния препарата «Бемитил» на состояние гемодинамики при гистерэктомии по поводу осложнённой миомы матки.

Материал и методы. Проанализировано влияние дооперационного назначения актопротектора «Бемитил» на состояние интраоперационной гемодинамики. Обследовано 130 женщин, перенёсших гистерэктомию по поводу миомы матки, из них 30(1 группа) перед операцией получали двукратно «Бемитил» по 0,25 г. Во 2-ую группу вошли 100 пациенток, в периоперационном периоде не получавших указанный препарат.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных, получавших «Бемитил», отмечается стабилизация гемодинамических показателей на более низких цифрах, выявлено уменьшение вариабельности показателей на различных этапах операции и ограничение стрессорных изменений гемодинамики на наиболее травматических этапах операции.

Заключение. Дооперационное назначение препарата «Бемитил» способствует стабилизации интраоперационной гемодинамики и повышает качество анестезиологического обеспечения гистерэктомии.

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

Objectives. To determine the character of the preparation «Bemitylum» effects on the hemodynamics state at hysterectomy for leiomyoma complications.

Methods. Effects of the preoperative administration of the actoprotector «Bemitylum» on the intraoperative hemodynamics state were analyzed. 130 women who underwent hysterectomy for leiomyoma were examined; 30 of them (the 1st group) were given 0,25 g of «Bemitylum» twice. 100 patients (the second group) were not given this preparation.

Results. It was found out that stabilization of the hemodynamics indexes on lower figures was present in the patients received «Bemitylum»; decrease of indexes variability at different stages of the operation was revealed as well as limitation of the stressor changes of hemodynamics at more traumatic stages of the surgery.

Conclusion. Preoperative administration of «Bemitylum» contributes to the intraoperative hemodynamics stabilization and increases the quality of anesthesia for hysterectomy.

Keywords: leiomyoma, hysterectomy, intraoperative hemodynamics, anaesthesia, bemitylum

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

кого вмешательства. Исследования показали, что широко применяемая в клинической практике комбинированная многокомпонентная общая анестезия на основе атаралгезии и низкопоточной ингаляции кислородно-закисной смеси не только не обес-

печивает 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, произведённых 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 ведёт 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 энергетики. 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-го 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 электронтранспортирующей дыхательной системы митохондрий [4].

В дальнейшем антигипоксанты использовались в различных областях хирургии. Они доказали свою эффективность при лечении тяжёлых 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 тяжёлых форм перитонита, а также различных видов шока (ожогового, травматического и геморрагического) [5].

Бемитил является наиболее изученным и широко применяемым в клинической практике препаратом из группы антигипоксантов. Его применение в клинической практике было разрешено Фармакологическим Комитетом МЗ СССР, регистрационный номер № 83/654/15, а также Фармакологическим Комитетом МЗ РБ 28.02.2002, регистрационный номер № 2555/96/02.

Фармакологическое действие препарата основано на его способности усиливать клеточный метаболизм, что, в свою очередь, является результатом активизации синтеза РНК. При этом самое выраженное действие бемитила 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].

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

Цель работы: установить характер влияния бемитила на состояние гемодинамики при гистерэктомии по поводу осложненной миомы матки.

Материал и методы

Исследования проведены у 130 больных в возрасте от 36 до 58 лет. Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от того, использовался или не использовался антигипоксикант бемитил 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 бемитил «per os» по схеме: 0,25 г в 18.00 накануне операции и 0,25 г в 6.00 в день операции, затем продолжали его получать также и после операции: в первые и пятые сутки - 0,25 г однократно, во 2-4 сутки по 0,25 г 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 анестезиологи-

ческого 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 5 (20,0%) и 3-я - у 2 (6,7%) обследуемых. Во второй группе признаки анемии были установлены у 47 больных (47,0%), 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 ААА, составило 56,7% в первой обследуемой группе и 60,0% во второй. Во II группу вошло 43,3% больных первой обследуемой группы и 40,0% больных второй группы. Больных, отнесенных в I и IV группы операционного риска по шкале ААА, не было в обеих обследуемых группах. Статистически достоверных различий по числу больных, отнесенных в группы риска по ААА 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 одинаковой. При этом группы были подобраны таким образом, что количество вводимых лекар-

ственных препаратов, используемых для наркоза, в расчёте на единицу массы пациентки в первой и второй группах статистически достоверно не различалось. Вводный наркоз осуществлялся 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 Capnomac Ultima. НЛА осуществлялась дробным введением фентанила в дозировке $0,003 \pm 0,001$ мг/кг х час с добавлением дроперидола $0,074 \pm 0,029$ мг/кг х час. Поддержание миорелаксации по ходу операции осуществлялась ардуаном в дозировке $0,047 \pm 0,011$ мг/кг х час. Подачу N_2O прекращали на этапе ушивания кожи.

Оперативное вмешательство больным обеих групп была выполнено в объёме: 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 произ-

ведение величин ЧСС и САД, делённое 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 учётом 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 отноше-

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

нию 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 ($p > 0,05$).

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 различия 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 бемитила в комплексной предопера-

Рис. 1. Прирост исследуемых гемодинамических показателей на этапе удаления матки по отношению к дооперационному уровню у больных обеих групп
1-САД; 2-ДАД; 3-АДср; 4-ДП; 5-ЧСС

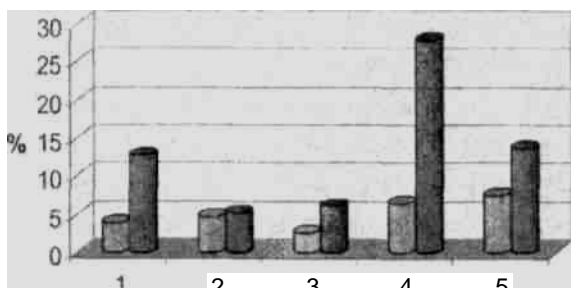


Рис. 2. Изменения величины АДср в первой и второй группах на этапах оперативного вмешательства



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

ционной 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 её 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 бемитил в ходе предоперационной подготовки, выявляется большая стабильность анализируемого показателя на всех этапах оперативного вмешательства, чем у больных второй группы, получавших традиционную предоперационную подготовку.

Для характеристики степени вариабельности изучаемых показателей на анализируемых этапах нами использован расчёт коэффициента вариации как отношение 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 вариабельность, 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 бемитил, 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. А.И. Грицюк [7] описывает поражение сердца как клини-

Таблица 2

Вариабельность показателей интраоперационной гемодинамики у больных обеих групп

Гемодинамический показатель	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

ческое проявление миомы матки («миомное сердце»). 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 бемитила даёт возможность получить положительный эффект за счёт активизации работы ферментных систем, ответственных в той или иной мере за центральную регуляцию кровообращения. В основе механизма действия бемитила (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.

Бемитил 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 бемитила важно его опережающее по времени применение по отно-

шению к эпизоду гипоксии.

Бемитил и его аналоги активируют синтез белков, обеспечивающих характерный для данных препаратов эффект экономизации: уменьшение потребления кислорода и теплопродукции, снижение расхода энергетических ресурсов.

В порядке объяснения стабилизирующего эффекта бемитила 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, бемитил 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 бемитила, клинически проявляется меньшим разбросом гемодинамических показателей в ходе гистерэктоми.

Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что применение бемитила 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 бемитил 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 бемитил, 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 бемитила, является показателем повышения уровня защиты организма от хирур-

гического стресса и показателем повышения качества анестезиологического обеспечения операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овезов, А. М. Протокол проведения анестезиологического пособия при панкреатодуоденальных резекциях / А. М. Овезов, А. В. Мироненко // Клиническая анестезиология и реаниматология. - 2004. - Т. 1, № 3. - С. 26-27.
2. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков [и др.]. - М.: Триада-Х, 2000. - 384 с.
3. Сорокина, Е. А. Влияние бемитила на активность цитохром Р-450 зависимых монооксигеназ в печени и лимфоцитах человека / Е. А. Сорокина, С. В. Сибиряк, С. А. Сергеева // Экспериментальная клиника, фармакология. - 2002. - Т. 65, № 3. - С. 31-34.
4. Бемгил (bemitylum) - антигипоксикант, актопротектор: фармакологический эффект и применение в медицине / Е. С. Штквейн [и др.]. - Кшв, 2001. - 44 с.
5. Лызикив, А. Н. Применение антигипоксикантов в хирургии / А. Н. Лызикив, Э. С. Питкевич // Актуальные вопросы медицины и новые вопросы медицинского образования: мат. междунар. 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. - 560 с.

Адрес для корреспонденции

210029, Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Правды, 58-3-17, тел.моб.: +375 29 650-25-93, e-mail: kizimenko@tut.by, Кизименко А.Н.

Поступит 15.01.2010 г.