

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ НАЗНАЧЕНИЯ СЕРТОНИНА АДПИНАТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.А.Козлов, Т.В.Клыпа, В.Ю.Рыбаков, Ю.Г.Матвеев

ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов РОСЗДРАВА». Москва.

*The aim of our study was to assess efficiency of serotonin adipinat administration for correction of vasoplegic syndrome during cardiopulmonary bypass when vasopressors and methylene blue administration had no prolonged effect. 11 patients undergoing coronary artery bypass grafting or 1-2 valves replacement were included in the study. Hemodynamic, inotropic, body temperature and blood gases data were collected. Solution of serotonin adipinat (0,9%) was assigned after 24±4 min from the start of CPB via continuous infusion with rate 10-20 (16±0,9) mcg/kg/min until reaching the dose of 0,25±0,1 mg/kg. We determined disappearance of the correlation between  $DO_{2i}$  and  $VO_{2i}$  during serotonin administration. Serotonin treatment significantly increased MAP and SVR up to the end of CPB. Our first experience demonstrates that serotonin adipinat favorably influences MAP and SVR during CPB in patients with severe hypotension which is refractory to commonly used vasopressors and methylene blue administration without impairing blood oxygenation.*

В последнее время появились сообщения о возможности коррекции сосудистой недостаточности (СН) с помощью отечественного фармакопейного препарата серотонина адипината (1% раствор 1,0) [3]. Последний является аналогом эндогенного биогенного амина серотонина (5-гидрокситриптамин). Напомним, что серотонин является производным триптофана и синтезируется в центральной нервной системе, где играет роль медиатора, и в хромоафинных клетках желудочно-кишечного тракта [13]. В ряде экспериментальных исследований продемонстрированы отчетливые модулирующие эффекты экзогенно вводимого серотонина на сосуды большого и малого круга кровообращения [5,7]. Клинические данные, свидетельствующие о нормализующем действии серотонина адипината на сосудистый тонус в различных клинических ситуациях, получены группой отечественных исследователей [2,3]. В связи с этим представилось перспективным рассмотреть возможность назначения препарата для коррекции СН у кардиохирургических пациентов.

СН во время операций с искусственным кровообращением (ИК) является нередким (до 8% наблюдений) и прогностически неблагоприятным осложнением, значимо удлиняющим период послеоперационной интенсивной терапии [4,14,15]. СН у кардиохирургических больных может быть полиэтиологичной, манифестироваться на различных этапах операции и иметь сложный патогенез, что крайне затрудняет выбор адекватных лечебных мер [4,14,15]. Традиционно для коррекции СН используют вазопрессоры (мезатон, норэдреналин), которые не всегда эффективны. СН, обусловленная гиперпродукцией эндогенного оксида азота (NO) на фоне начальных проявлений системной воспалительной реакции (СВР), может быть корригирована метиленовым синим [1]. Однако СВР и гиперпродукция NO полностью не исчерпывают сложного патогенеза СН во время операций с ИК. Вместе с тем, независимо от варианта патофизиологического процесса, реализующегося в конкретном наблюдении, в основе СН лежит значимое нарушение тонуса гладкомышечных структур сосудистой стенки. Именно это создает теоретические предпосылки для назначения в рассматриваемой клинической ситуации серотонина адипината как модулятора гладкой мускулатуры.

Изложенное определило **цель исследования**: оценить эффективность серотонина адипината для коррекции во время ИК СН, рефрактерной к вазопрессорным эффектам мезатона и метиленового синего.

### Материал и методы исследования

Обследовали 11 больных в возрасте 40–76 (57,5±3,3) лет, оперированных с ИК по поводу клапанной патологии и/или ишемической болезни сердца. Для вводной анестезии использовали мидазолам и/или пропофол в стандартных дозировках, дробное введение фентанила. Миорелаксацию обеспечивали рокурониумом или векурониумом. Для поддержания анестезии использовали фентанил в сочетании с мидазоламом, изофлюраном или пропофолом. ИВЛ проводили аппаратами Kion 6.x (Maquet).

Длительность ИК составила 46–213 (102±15) мин, пережатия аорты – 33–158 (71±11) мин. Использовали аппараты ИК (АИК) Stockert (Dideco) с мембранными оксигенаторами. ИК проводили в непульсирующем режиме с индексом объемной скорости перфузии (ИОСП) 2,5–2,7 л/мин/м<sup>2</sup> в температурном режиме спонтанного охлаждения или умеренной гипотермии. Кардиоплегию осуществляли с помощью специальной приставки к аппарату ИК. Применяли кровяную кардиоплегию или официальный раствор консол.

Во всех наблюдениях в течение первых 20–30 мин ИК диагностировали стойкую сосудистую недостаточность со средним артериальным давлением (АДср) ниже 40 мм рт.ст., индексом общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) менее 1500 дин<sup>5</sup>с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>, сопровождающуюся олигоурией и рефрактерную к введению мезатона (0,06±0,001 мг/кг) и метиленового синего (2 мг/кг).

Серотонина адипинат (20 мг в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида) вводили через 24±4 мин после начала ИК путем постоянной инфузии со скоростью 10–20 (16±0,9) мкг/кг/мин до общей дозы 0,25±0,1 мг/кг.

Параметры центральной гемодинамики (ЦГД) определяли инвазивным методом с помощью мониторных систем M1167A (Agilent). Во время ИК регистрировали АДср в бедренной артерии, ЦВД в системе верхней полой вены, ИОСП и температуру в пищеводе. Газы артериальной и венозной крови, а также уровень лактата в артериальной крови определяли с помощью автоматических анализаторов ABL 55, 705 и OSM 3 (Radiometer).

В течение ИК на 4 этапах (1 – начало ИК, 2 – до введения серотонина адипината; 3 – после введения серотонина адипината; 4 – конец ИК) проанализировали измеряемые (АДср, ЦВД) и расчетный (ИОПСС) показатели ЦГД, величину ИОСП, температуру тела, показатели оксигенации венозной крови ( $pO_{2v}$ ,  $SO_{2v}$ ), артериовенозную разницу по  $O_2$  ( $Ca-vO_2$ ), коэффициент утилизации  $O_2$  ( $KVO_2$ ), а также параметры кислородотранспортной функции крови (КТФК): уровень доставки ( $DO_{2i}$ ) и потребления ( $VO_{2i}$ )  $O_2$ . В конце операции (этап 5) проанализировали уровень АДср, ЦВД, температуры,  $pVO_2$ ,  $SvO_2$ ,  $Ca-vO_2$ ,  $KVO_2$ , а также потребность в симпатомиметических кардиотониках и вазопрессорах.

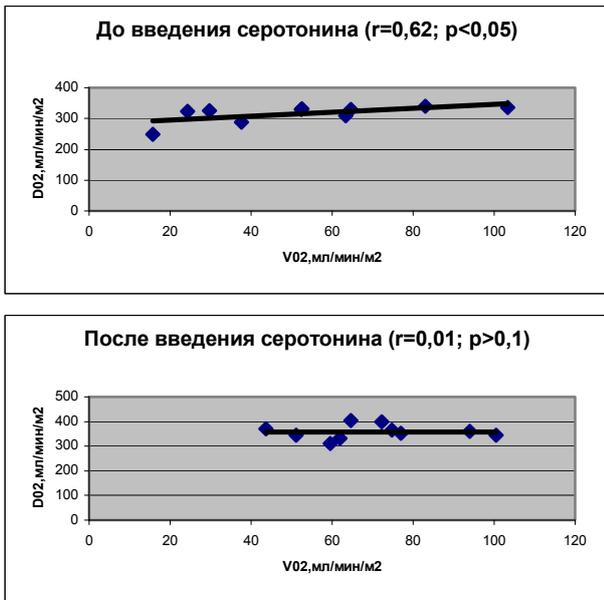
Обработку информации методами параметрической статистики осуществляли с помощью коммерческих компьютерных программ. Вычисляли значения средних величин (M) и их ошибок (m). Выполняли регрессионный анализ с расчетом коэффициентов парной линейной корреляции (r). Достовер-

ность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия значений и наличие линейной корреляции считали достоверными при уровне вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Как видно из таблицы, введение серотонина адипината (этап 3) при неизменном ИОСП приводило к значимому повышению АДср и ИОПСС по сравнению с этапами 1 и 2. Нормальный уровень обоих показателей сохранялся вплоть до окончания ИК (этап 4). ЦВД после введения препарата не повышалось.

Статистически значимых изменений  $pVO_2$  и  $SvO_2$  во время ИК не было. Однако на фоне рефрактерной к мезатону и метиленовому синему СН (этапе 2) зарегистрировали статистически значимое по сравнению с данными этапа 1 снижение  $Ca-vO_2$ ,  $KVO_2$  и параметров КТФК. Между  $DO_{2i}$  и  $VO_{2i}$  в это время выявили достоверную корреляционную связь (рисунок 1), которая свидетельствовала о тенденции к развитию феномена «транспорт-зависимого потребления  $O_2$ ». После введения серотонина адипината  $Ca-vO_2$ ,  $KVO_2$  и  $VO_{2i}$  проявляли тенденцию к увеличению и переставали отличаться от данных этапа 1.  $DO_{2i}$  возрастал значимо, взаимосвязь между  $DO_{2i}$  и  $VO_{2i}$  исчезала (см. рисунок). Температура тела и ИОСП при этом оставались стабильными. Поэтому их влияние на параметры КТФК маловероятно.



**Рисунок 1.** Корреляционные связи между доставкой и потреблением  $O_2$  до ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ) и после ( $r=0,01$ ;  $p>0,1$ ) введения серотонина адипината.

Уровень лактатемии проявлял тенденцию к увеличению, начиная с этапа 2. После введения серотонина содержание лактата в артериальной крови было достоверно выше, чем в начале ИК, но не отличалось от значений этапа 2. В дальнейшем вплоть до конца операции показатель значимо не изменялся. В целом динамика лактатемии была типичной для кардиохирургических вмешательств с ИК. Статистически значимое снижение параметров оксигенации венозной крови в конце операции с увеличением  $Ca-vO_2$  и  $KVO_2$  также вполне типично для постперфузионного периода.

На завершающем этапе оперативных вмешательств в 1 (9%) наблюдении ЦГД была стабильной без назначения симпатомиметических кардиотоников и вазопрессоров. У 10 (91%) больных назначали допамин или добутамин в дозе  $2,2 \pm 0,3$  мкг/кг/мин. Норэдреналин использовали лишь у 1 (9%) пациента.

Обсуждая полученные результаты, отметим, что СН нередко развивается во время кардиохирургических операций с ИК. Показано, что у больных с этим осложнением практически в 2 раза удлиняются длительность послеоперационной ИВЛ и госпитализации в отделении интенсивной терапии, а также, по отдельным сообщениям, может повышаться риск летальности [4,14,15]. Артериальная гипотензия во время ИК нарушает фильтрационную функцию почек и повышает риск церебральных осложнений.

Предикторами интраоперационной СН считают резкое снижение фракции изгнания левого желудочка (менее 35%), предоперационное назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II и препаратов, повышающих уровень циклических нуклеотидов (нитроглицерин, ингибиторы фосфодиэстеразы и др.), а также гепаринотерапию [8]. Артериальную гипотензию на начальном этапе ИК объясняют гемодилюцией и наличием в первичном объеме заполнения аппарата ИК инфузионных сред, содержащих ацетат [18]. В некоторых исследованиях СН во время ИК связывают с нормотермией [8]. Контакт крови с контуром аппарата ИК может являться пусковым моментом СВР и гиперпродукции NO [17]. Во время ИК вероятно активизация множественных гуморальных каскадов, нарушающих нормальную функцию эндотелия [8]. ИК вызывает выделение биологически активных веществ тромбоцитами, вызывает комплемент-индуцированные реакции, повышает содержание гидропероксидов. Возможна активация кининовой системы с повышением уровня брадикинина и увеличением выделения тромбоксана. Описано повышение содержания интерлейкинов, цитокинов, фактора некроза опухоли и продуктов свободнорадикального окисления [8,10,19]. Недостаточность спланхического кровообращения в процессе ИК может приводить к эндотоксикемии. В результате развивается эндотелиальная дисфункция с дисбалансом продукции вазоактивных субстанций. Кроме того, отдельные авторы указывают на возможность эндотелий-независимого снижения тонуса гладких мышц сосудов [15]. Полиморфизм этиопатогенеза СН затрудняет назначение обоснованных корректирующих мер, причем традиционные лечебные воздействия часто оказываются малоэффективны и приводят к нежелательным побочным эффектам [6,8,14]. В этой связи поиск новых вариантов патогенетически обоснованной терапии СН имеет несомненную актуальность.

Важная роль серотонина в регуляции сосудистого тонуса не вызывает сомнений. Эффекты серотонина в организме определяются его воздействием на различные типы центральных и периферических 5-гидроксиทริปтаминовых рецепторов (5-ГТР). Активация этих рецепторных структур может вызывать как снижение, так и повышение сосудистого тонуса, т.е. серотонин является модулятором тонуса гладкой мускулатуры [7,13].

При различных патологических состояниях и в результате фармакотерапии в кровотоки могут поступать различные вещества, являющиеся лигандами 5-ГТР и снижающие доступность последних для эндогенного серотонина [7,9]. В результате нарушается нормальная сократительная активность гладкой мускулатуры [3]. Лиганды 5-ГТР подразделяются на агонисты и антагонисты. Антагонисты – это вещества, которые, взаимодействуя с 5-ГТР, вызывают патологическое расслабление гладкой мускулатуры (кетансерин, различные антибиотики, верапамил, папаверин, димедрол, промедол, экзо- и эндотоксины и др.). Агонисты (эрготамин, свободный гемоглобин, миоглобин и др.) вызывают патологическое сокращение гладких мышц [3,7,9,11].

Полагаем, что появление в крови целого ряда лигандов 5-ГТР во время ИК представляется вполне вероятным и может объяснить развитие СН, рефрактерной к вазопрессорам и не связанной с гиперпродукцией NO. Введение серотонина адипината в этой клинической ситуации может нормализовывать сокращения гладкой мускулатуры сосудов за счет вытеснения лигандов, оккупировавших 5-ГТР, и восстановления нормальной рецепторной функции. Как показали наши первые клинические наблюдения, серотонина адипинат обеспечивал быструю и стойкую нормализацию сосудистого тонуса и ликвидировал потребность в вазопрессорах, что, в определенной степени, подтверждает роль нарушения серотонинэргических процессов в патогенезе одного из вариантов СН во время ИК.

Таблица 1

Показатели ЦГД, газы крови и КТФК при коррекции СН во время ИК с помощью серотонина адипината (M±m)

Этапы	1	2	3	4	5
АДср, мм рт.ст.	30,1±2,6	35,8±1,6	83,5±2,8* <sup>+</sup>	72,5±4,2* <sup>+</sup>	80±3,5* <sup>+</sup>
ЦВД, мм рт.ст.	3,7±0,9	4,7±1,3	4,9±1,3	5,9±0,9*	8±1* <sup>+</sup>
ИОПСС, дин·с·м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	1160±87	1265±42	2372±86* <sup>+</sup>	2031±109* <sup>+</sup>	1160±87
ИОСП, л/мин/м <sup>2</sup>	2,53±0,05	2,6±0,03	2,6±0,04	2,61±0,03	-
Температура, °С	32,8±0,7	31,8±0,7	31,6 ± 1	37,2± 0,1 * <sup>+</sup>	36,9±0,8* <sup>+</sup>
pO <sub>2v</sub> , мм рт.ст.	42,9±3,1	44,9±2,8	47,5±6,6	40,5±3,6	38,2±1,6 <sup>+</sup>
SO <sub>2v</sub> , %	85,7±1,6	83,8±2,4	83,9±2,3	80,9±3,7	70,1±2,4* <sup>+</sup>
Ca-vO <sub>2</sub> , мл/100 мл	2,8±0,2	2,0±0,3*	2,7±0,2	2,3±0,5	4,56±0,33* <sup>+</sup>
KyO <sub>2</sub> , %	20,7±1,3	16,3±2,5*	19,6±1,6	18,9±3,9	31,4±2,5* <sup>+</sup>
DO <sub>2i</sub> , мл/мин/м <sup>2</sup>	341,4±11	309±10,6*	343±11,6 <sup>+</sup>	304±15,1*	-
VO <sub>2i</sub> , мл/мин/м <sup>2</sup>	71,1±5,5	51,6±8,7*	66,7±5,1	58,5±12,2	-
Лактат, ммоль/л	2,4±0,2	2,7±0,3	3,1±0,2*	3,1±0,5	3,1±0,6

\* - p < 0.05 по сравнению с этапом 1; \*<sup>+</sup> - p < 0.05 по сравнению с этапом 2.

Отдельного обсуждения заслуживает влияние серотонина адипината на показатели КТФК. Вазопрессорный эффект препарата не сопровождался какими-либо отрицательными эффектами на показатели потребления O<sub>2</sub>. Более того, отметили прирост DO<sub>2i</sub> и вполне отчетливую тенденцию к повышению утилизации O<sub>2</sub>. Исчезала корреляционная связь между DO<sub>2i</sub> и VO<sub>2i</sub>, что указывает на уменьшение тенденции к «транспорт-зависимому потреблению O<sub>2</sub>», которая прослеживалась до введения серотонина адипината. В комплексе экспериментальных и клинических исследований А.П.Симоненкова и соавт. [3] показано, что серотонина адипинат улучшает микроциркуляцию и способствует коррекции тканевой гипоксии. Назначение препарата положительно влияло на оксигенирующую функцию легких [2], что можно объяснить снижением внутрилегочного шунтирования крови за счет нормализующего эффекта на легочную микроциркуляцию и гипоксическую легочную вазоконстрикцию. Вполне вероятно, что зарегистрированные эффекты серотонина адипината на показатели, характеризующие КТФК во время ИК, могут быть связаны с его положительным воздействием на периферическую циркуляцию крови. Однако этот аспект влияния препарата нуждается в дальнейшем изучении.

Во время и после ИК в ограниченной группе больных мы не наблюдали каких-либо осложнений от введения серотонина адипината. Однако, несмотря на вполне отчетливое положительное действие препарата в рассмотренной клинической ситуации, полагаем,

что лечебные и возможные побочные эффекты этого нового фармакологического агента нуждаются в дальнейшем изучении. В частности, у кардиохирургических больных необходима детальная оценка влияния серотонина адипината на гемодинамику малого круга, коронарный кровоток, бронхиальный тонус и систему гемостаза, поскольку теоретически возможны неблагоприятные побочные эффекты препарата [12]. У пациентов в состоянии общей анестезии представляется возможным снижение эффективности анестезиологической защиты за счет действия экзогенного серотонина на серотонинэргические нейроны центральной нервной системы [16].

#### Заключение

Таким образом, первые результаты, полученные при назначении серотонина адипината для коррекции во время ИК СН, рефрактерной к традиционным лечебным мерам, продемонстрировали эффективность препарата. В рассматриваемой клинической ситуации экзогенный серотонин оказывал отчетливое и стойкое нормализующее действие на сосудистый тонус. Полагаем, что целесообразны дальнейшие исследования по оценке эффективности и безопасности назначения серотонина адипината для коррекции СН, а также в разработке патогенетически обоснованных показаний к его применению.