

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова.

На правах рукописи

УДК: 615-038; 615-036.8.

Лихванцев Валерий Владимирович.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ КАК НЕОБХОДИМЫЙ КОМПОНЕНТ
СБАЛАНСИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ.

С п е ц и а л ь н о с т ь
14.00.37 – Анестезиология и реаниматология.

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 1990 г.

Работа выполнена в

Институте хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР.

Научный консультант - академик АМН СССР Г.А. РЯБОВ.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В.И. САЧКОВ;

доктор медицинских наук, профессор В.Н. СЕМЕНОВ;

доктор медицинских наук, профессор А.В. МЕЩЕРЯКОВ.

Ведущая организация - Центральный институт усовершенствования
врачей МинЗдрава СССР.

Защита состоится "20" мая 1991 г. в "14" часов
на заседании Специализированного Совета (Д074.05.09.)
Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова. Адрес:
Москва, Б. Пироговская ул., д.2.

(Зубовская пл., п.2)

Автореферат разослан "1" 02 1991 г.

Ученый секретарь

специализированного Совета Д 074.05.09

доктор медицинских наук,

профессор

О.П. КУРГУЗОВ.

Актуальность проблемы.

Основой интраоперационного обезболивания, в настоящее время, является многокомпонентная сбалансированная анестезия. Данная методика предполагает комплексный подход к защите пациента от действия повреждающих факторов хирургического дистресса и использование, с этой целью, препаратов, селективно воздействующих на процессы восприятие боли, нейро-вегетативного ответа на хирургическую травму и т.д. Применение данного принципа в анестезиологической практике позволяет, с одной стороны, повысить эффективность интраоперационной защиты — за счет суммации или потенцирования эффектов используемых препаратов, с другой — уменьшить общий расход каждого из них, чем снизить риск проявления отрицательных эффектов используемых медикаментов.

Среди прочих вариантов анестезиологического обеспечения длительных и травматичных операций в клиниках СССР наиболее распространены нейролептаналгезия (НЛА) (М.И.Кузин с соавт., 1974), атаралгезия (А.А. Бунатян с соавт., 1983) и комбинированная анестезия с использованием кетамина (Г.А.Рябов с соавт., 1983). Тотальная внутривенная анестезия (ТВА) является вариантом НЛА, исключая применение ингаляционных анестетиков (в т.ч. и закиси азота) и особенно показана при кардиохирургических операциях, где имеет особое значение устранение кардиодепрессивного эффекта закиси азота (Н.А.Трекова с соавт., 1989). Внедрение указанных методов в широкую клиническую практику позволило существенно расширить объем оперативных вмешательств и немало способствовало бурному прогрессу хирургии.

В то же время, значительная часть исследователей считает, что даже грамотное применение всего арсенала

средств, имеющихся в распоряжении анестезиолога не всегда и (или) не в полной мере гарантирует, что будут прерваны все пути воздействия на организм пациента повреждающих факторов хирургического дистресса (В.Л.Ваневский с соавт., 1989; Н.В.Осипова с соавт., 1989). Данное обстоятельство является мощным стимулом, побуждающим ученых искать новые способы повышения эффективности общей анестезии.

В настоящее время абсолютно необходимыми компонентами наркоза при длительных и травматичных операциях признаны: аналгезия, амнезия, нейро - вегетативная защита, тотальная миоплегия и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (В.А. Гологорский с соавт., 1988). Возможно, одним из вариантов совершенствования общей анестезии является дополнение перечисленных компонентов интраоперационной фармакологической защитой органов и систем, наиболее страдающих от хирургической агрессии, т.е. интраоперационной органопротекцией. С целью обеспечения последней, как представляется, могли бы быть использованы синтетические аналоги опиоидных пептидов, для которых показано наличие цитопротекторных свойств (Т. Hargreavis et al., 1979; M.Nordin, 1987). Данные свойства обнаружены в эксперименте и у отечественного синтетического аналога лей - энкефалина - ДАЛАРГИНА (Ю.Б.Лишманов с соавт., 1985; 1986; В.Д. Слепушкин с соавт., 1986). Кроме того, по свидетельству указанных авторов, даларгин обладает антистрессорной и антиоксидантной активностью, что, также, может быть использовано для повышения эффективности и безопасности проводимого наркоза.

Таким образом, актуальной представляется попытка повышения эффективности общей анестезии через обеспечение

интраоперационной органопротекции с помощью синтетического регуляторного пептида - даларгина.

Цель исследования.

Изучить возможность и целесообразность применения отечественного синтетического аналога лей - энкефалина - даларгина в составе многокомпонентной сбалансированной анестезии с целью повышения эффективности и безопасности последней.

Задачи исследования.

1. Определить оптимальные дозы и способ введения даларгина в составе комбинированной общей анестезии при операциях на легких, органах брюшной полости, а также, операциях на сердце, проводимых в условиях общего искусственного кровообращения. Разработать модифицированный метод общей анестезии с использованием в ее составе дозированной инфузии даларгина.
2. Изучить влияние разработанного метода анестезии на центральную и периферическую гемодинамику (ЦиПГ), кислотно-основное состояние (КОС) и кислородтранспортную функцию крови (КТФк) при операциях на органах брюшной полости, легких и сердце.
3. Изучить интраоперационную потребность в наркотических анальгетиках и иных препаратах, обеспечивающих неаналгетический компонент общей анестезии, в условиях применения в комплексе анестезиологической защиты - даларгина.
4. Изучить динамику содержания в крови некоторых гормонов -

индикаторов дистресса (катехоламины, АКТГ, кортизол, бетта - эндорфин) при операциях на легких в условиях применения разработанного метода анестезии.

5. Разработать компьютерные пакеты программ для расчета и сравнительной оценки изменений основных показателей центральной и периферической гемодинамики и кислородтранспортной функции крови.
6. Изучить особенности органопротекторного действия даларгина в зависимости от типа оперативного вмешательства.
7. Изучить возможные механизмы защитного действия даларгина в эксперименте на малых лабораторных животных - крысах на модели хирургического дистресса.
8. Изучить доза - зависимый эффект даларгина в эксперименте.
9. На основании проведенных исследований оценить целесообразность введения дозированной инфузии даларгина в схему анестезиологического обеспечения операций, определить показания и противопоказания к применению разработанного метода.

Научная новизна.

Впервые для повышения эффективности общей анестезии использован синтетический пептидный препарат, аналог лей - энкефалина - даларгин. Показана возможность обеспечения интраоперационной фармакологической полиорганопротекции с помощью дозированной инфузии даларгина. Доказано наличие у препарата гепато - и панкреато - протекторных свойств при операциях на органах брюшной полости и пульмоно - протекторных свойств - при операциях на сердце в условиях

общего искусственного кровообращения и операциях на легких.

Впервые обоснован принцип интраоперационной органопroteкции, как необходимого компонента сбалансированной анестезии.

Показана эффективность даларгина для профилактики и лечения респираторного дистресс - синдрома.

Предполагается, что даларгин является универсальным цитопротектором, одним из механизмов реализации указанного эффекта нейропептида может быть ингибирование дистресс - индуцированных процессов перекисного окисления липидов и стабилизация плазматических мембран.

Впервые в клинике показано наличие у даларгина мощной антистрессорной активности. Использование дозированной инфузии препарата уменьшает интраоперационную потребность в наркотических анальгетиках. На основании проведенных исследований нельзя исключить потенцирование и пролонгирование даларгином анальгетического эффекта классических морфиномиметиков. Показана опиоидная природа защитного действия нейропептида. Установлены оптимальные дозы и разработаны рекомендации по клиническому применению даларгина в анестезиологии.

Создана оригинальная компьютерная программа, позволяющая накапливать и проводить сравнение основных показателей центральной и периферической гемодинамики и кислородтранспортной функции крови.

Практическая ценность.

Разработан оригинальный метод общей анестезии, основанный на использовании защитных свойств синтетического аналога лей - энкефалина - даларгина. Показано, что

применение указанного метода при длительных и травматичных операциях позволяет обеспечить цитопротекцию и снизить риск развития в послеоперационном периоде полиорганной недостаточности.

Кроме того, разработанный метод повышает эффективность и безопасность общей анестезии за счет реализации антистрессорной активности нейропептида, стабилизирует основные показатели гомеостаза пациента на наиболее травматичных этапах вмешательства, снижает интраоперационную потребность в наркотических анальгетиках.

Обоснован принцип интраоперационной органопротекции как необходимого компонента общей анестезии.

Показана эффективность даларгина для профилактики и лечения респираторного дистресс - синдрома.

Разработанный метод общей анестезии, основанный на использовании защитных свойств даларгина может быть использован для анестезиологического обеспечения хирургических операций любого профиля. Показано, что чем длительней и травматичней вмешательство, тем больше показаний к применению разработанного метода анестезии.

Реализация результатов работы.

Разработанный метод общей анестезии, основанный на использовании защитных свойств даларгина, применяется в практике работы отделения анестезиологии и реанимации Института хирургии им. А.В.Вишневского АМН СССР, отделения анестезиологии Центрального клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко, отделения анестезиологии и реанимации Крымского медицинского института, кафедры анестезиологии и реанимации Новокузнецкого ГИДУВа.

Апробация работы.

Основные положения диссертации обсуждены на заседании Ученого Совета Института хирургии им. А.В.Вишневского АМН СССР (1989), заседании Московского городского общества анестезиологов - реаниматологов (1989; 1990), Московского городского хирургического общества (1990), Всесоюзной конференции с международным участием "Фармакология и клиника обезболивания" (Новгород, 1989), Всесоюзной конференции с международным участием "Хирургия печени" (Москва, 1990), Международной конференции "Медицина катастроф" (Москва, 1990), Всесоюзной конференции "Экспериментальная и клиническая патофизиология экстремальных и терминальных состояний" (Новокузнецк, 1990); Республиканской конференции "Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и интенсивной терапии" (Тарту ЭССР, 1990).

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 10 работ,

Объем и структура диссертации.

Работа изложена на 230 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 -х глав собственных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 41 рисунком. Литературный указатель содержит 165 отечественных и 310 иностранных источников.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ.

Методы клинического раздела работы.

1. Общая характеристика больных.

Исследование анестезии с использованием защитных свойств даларгина (основные группы) проводили при операциях на открытом сердце в условиях общего искусственного кровообращения, операциях на легких и органах брюшной полости. В каждом случае сравнение проводилось с рандомизированной группой пациентов, оперированных в условиях НЛА (операции на легких и органах брюшной полости) или ТВА (операции на сердце).

Наиболее типичной абдоминальной операцией была панкреато - доуденальная резекция и резекция печени по поводу опухоли или эхинококкового поражения. Подавляющее большинство операций на легких составили билоб - и пульмонэктомии. Из операций, выполненных в условиях общего искусственного кровообращения были выбраны: радикальная коррекция тетрады Фалло (ТФ), пластическая коррекция дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП), протезирование митрального (МП), аортального (АП) и митрального и аортального (ДП) клапанов сердца. Распределение больных в основной группе и группе сравнения представлено в табл. 1.

2. Методы анестезии.

Все больные получали стандартную премедикацию и вводный наркоз. Премедикация: фентанил 0.1 мг в/м; седуксен 10 мг в/м за 0.5 часа до операции. Вводный наркоз: ардуан 1 мг; сомбревин 5 мг/кг; фентанил 0.005 мг/кг, миорелаксин 2 мг/кг.

После интубации трахеи начинали ИВЛ аппаратом РО - 6Н кислородно - закисной (НЛА) или кислородно - воздушной (ТВА) смесью. Поддержание анестезии осуществляли дробным введением

Таблица 1. Распределение больных в основных группах и группах сравнения в зависимости от типа выполненной операции.

ОПЕРАЦИЯ	! ТВА !	! НЛА !	! ТВА+д !	! НЛА+д !
Пластическая коррекция ДМПП	! 50 !	! - !	! 67 !	! - !
Радикальная коррекция тетрады Фалло	! 23 !	! - !	! 28 !	! - !
Протезирование митрального и аортального клапана сердца	! 20 !	! - !	! 16 !	! - !
Протезирование аортального клапана сердца	! 25 !	! - !	! 12 !	! - !
Протезирование митрального клапана сердца	! 40 !	! - !	! 54 !	! - !
Операции на легких	! - !	! 67 !	! - !	! 67 !
Операции на органах брюшной полости	! - !	! 68 !	! - !	! 87 !
ВСЕГО:	! 158 !	! 135 !	! 177 !	! 154 !
ИТОГО по модифицированной методике			331	

фентанила, дроперидола и седуксена, ориентируясь на клинические признаки адекватности анестезии, показатели центральной и периферической гемодинамики (ЦиПГ), кислотно - основного состояния (КОС) и кислородтранспортной функции крови (КТФк). Расход основных препаратов, используемых для поддержания анестезии на примере операций на органах брюшной полости суммирован в табл. 2.

Тактика инфузионно - трансфузионной терапии была идентичной в сравниваемых группах и определялась величиной и темпом кровопотери, длительностью операции и т.д., но не методом анестезии.

Единственным отличием основной группы была дозированная (40 - 55 мкг/кг*час) в/в инфузия даларгина, которую начинали непосредственно после поступления больного в операционную (до вводного наркоза) и продолжали в течение всего интра - и ближайшего послеоперационного периодов.

После окончания операции больного переводили в палату интенсивной терапии.

3. Методы контроля состояния пациента во время анестезии.

При операциях на легких и сердце проводили мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС); ЭКГ в трех отведениях; давления в лучевой артерии (АД) (инвазивно), легочной артерии (ЛАД) и правом предсердии (ПП) полиграфом Р - 6000, Nihon Kohden, Япония.

Давление в легочной артерии и правом предсердии исследовали с помощью плавающего катетера типа Сван - Ганц. Минутный объем сердца (МОС) определяли методом термодилуции. Синхронно с определением МОС проводили забор проб артериальной и смешанной венозной крови и проводили анализ газового и

Таблица 2. Расход основных препаратов при проведении анестезии при операциях на органах брюшной полости. Сравнение двух методов анестезии.

ПРЕПАРАТ	!	НЛА + д	!	НЛА
ФЕНТАНИЛ (мкг/кг*час)	!	0,90+0,12	!	5,40+0,30
ДРОПЕРИДОЛ (мг/кг*час)	!	0,08+0,01	!	0,11+0,01
СЕДУКСЕН (мг/кг*час)	!	0,07+0,00	!	0,06+0,01
АРДУАН (мг/кг*час)	!	0,04+0,00	!	0,04+0,00
ДАЛАРГИН	!	40,80+3,90	!	

электролитного состава прибором AVL - 4, Radiometer Copenhagen, Дания. Расчет основных показателей ЦИПГ, КОС и КТФк их сравнение и статистическую обработку проводили с помощью оригинального пакета программ, разработанных совместно с Е.Н.Тиминым и А.В. Мачулиным. Программа позволяет рассчитать основные показатели, характеризующие сократимость миокарда в зависимости от величины пред- и постнагрузки, общее - периферическое (ОПС) и общее - легочное (ОЛС) сопротивление, транспорт и потребление кислорода, показатели характеризующие альвеоло - артериальную проницаемость и внутрилегочное шунтирование крови.

При операциях на органах брюшной полости проводили мониторинг ЧСС и АД (неинвазивно), транскутанного насыщения крови кислородом и фотоплетизмограммы прибором Pulsomat bx - 5, Colin, Япония. МОС определяли методом ультразвуковой доплерографии прибором Lawrence - 3000, Lawrence med. inc., США.

Содержание лактата и пирувата в артериальной крови определяли при операциях на органах брюшной полости с помощью стандартных наборов фирмы "Beringer Mannheim", ФРГ.

Содержание гормонов - индикаторов дистресса в плазме крови определяли в биохимической лаборатории (руководитель - профессор А.А. Карелин) Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР с помощью радиоиммунных наборов.

При операциях на органах брюшной полости дополнительно проводили мониторинг ЭЭГ в биполярных отведения компьютерным монитором Guardian, Tracor Eugora inc., США. Прибор производит мгновенное преобразование Берг - Фурье с выделением ведущей частоты ЭЭГ.

Материалы и методы экспериментального раздела работы.

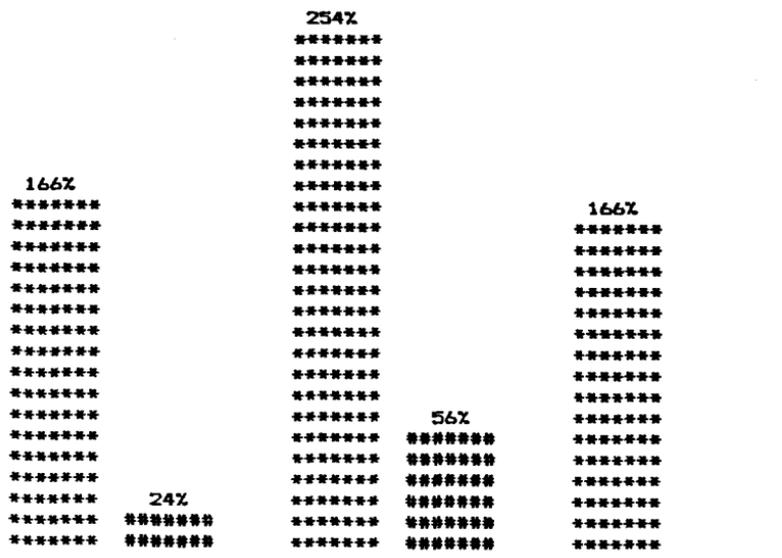
Для выяснения возможных механизмов реализации защитного эффекта даларгина было выполнено 210 экспериментов на нелинейных белых крысах - самцах, весом 200 - 290 г.

Выраженность антистрессорной активности даларгина определяли по реакции гемодинамики поверхностно наркотизированных крыс на супрамаксимальный болевой раздражитель. Проводили регистрацию ЧСС, давления в аорте, и МОС методом электромагнитной флоуметрии. Модель разработана совместно с А.В.Мачулиным и С.Г. Донич.

Регистрацию показателей проводили на фоне тотальной миоплегии (для выключения двигательной активности) и ИВЛ аппаратом ДАМ - 64. Реакцию на препарат считали удовлетворительной в случае возврата дистресс - индуцированных показателей гемодинамики к исходному уровню (до болевой стимуляции).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Известно, что искусственное кровообращение является мощным дистрессом, вызывающим существенное расстройство системы вентиляция/кровоток. В постперфузионном и раннем послеоперационном периодах развивается отек альвеолярной мембраны, вследствие чего ухудшается альвеоло - артериальная диффузия газов, возрастает венозная примесь в артериальной крови (Q_s/Q_t), как результат стаза и микротромбозов в системе легочной артерии и открытия дополнительных внутрилегочных шунтов. Из рис. 1 видно, что к окончанию операции протезирования митрального клапана (в условиях искусственного кровообращения) существенно ухудшается



P(A-a)	RI	Qs/Qt
***	***	*****
*** - Н Л А	*** - НЛА+ДАЛАРГИН	*****
***	***	- 20%

Рис. 1. Диаграмма изменений P(A-a); RI и Qs/Qt (в % от исходного уровня) к окончанию операции протезирования митрального клапана при двух методах анестезии. Пояснение в тексте.

альвеоло - артериальная диффузия, о чем можно судить на основании изучения альвеоло - артериальной разности парциальных давлений кислорода ($P(A-a)$) и более чувствительного показателя - респираторного индекса (RI). Возрастает и Q_s/Q_t , на 166% ($p < 0.02$).

Описанных изменений не происходит, если для анестезиологического обеспечения митрального протезирования использовать метод, включающий дозированную инфузию даларгина. Из того же рисунка видно, что в указанном случае не происходит достоверных, по отношению к исходу, изменений $P(A-a)$; RI и Q_s/Q_t .

Столь же эффективно даларгин предупреждает развитие респираторного дистресс - синдрома в постперфузионном периоде при радикальной коррекции тетрады Фалло. Особенностью данного заболевания является выраженная гипоплазия легочной артерии и ее ветвей, вызванная резким стенозом выводного тракта правого желудчка и уменьшением об'ема гемоциркуляции в системе малого круга кровообращения (Амосов Н.М., Зиньковский М.Ф., 1982). В этой связи, радикальная коррекция порока приводит к заметному увеличению об'емной скорости кровотока в бассейне легочной артерии и необходимости адаптации малого круга к изменившимся условиям гемоциркуляции. На ранних стадиях это достигается в том числе и открытием дополнительных внутрилегочных шунтов, что усугубляет гипоксемию, связанную с повреждающим действием искусственного кровообращения. На рис. 2 представлены изменения $P(A-a)$; RI и Q_s/Q_t к моменту окончания операции. Казалось бы, что после устранения дефекта межжелудочковой перегородки, т.е. анатомического субстрата внутрисердечного вено - артериального шунта, Q_s/Q_t должна была бы значительно уменьшиться. В действительности же

этого в группе сравнения не происходит — венозная примесь в артериальной крови остается практически такой же, как в исходе. Иными словами, увеличение степени внутрилегочного шунтирования крови носит настолько тяжелый характер, что не компенсируется даже устранением анатомического дефекта сердца.

Напротив, в основной группе, т.е. при применении разработанного метода анестезии, Q_s/Q_t уменьшается практически вдвое (рис. 2), что свидетельствует о гораздо меньших повреждения системы вентиляция/кровоток при выполнении оперативного вмешательства в условиях дозированной инфузии даларгина. Полученные данные позволяют предположить наличие у даларгина пульмопротекторных свойств и рекомендовать использование препарата не только в схеме общей анестезии у исследованной категории больных, но и в комплексе интенсивной терапии для профилактики и лечения респираторного дистресс — синдрома.

Подтверждает высказанные предположения и рекомендации анализ динамики описанных показателей при операциях на легких (табл. 3). Конечно, даже при столь тяжелых операциях, как пультон — и билобэктомия не происходит столь выраженных расстройств системы вентиляция/кровоток, как при операциях с искусственным кровообращением. Тем не менее, резекция значительной части легкого вызывает увеличение внутрилегочного шунтирования и ухудшение альвеоло — артериальной проницаемости. Использование предлагаемого метода анестезии предупреждает развитие подобных расстройств.

Показано, также, что при операциях на гепато — панкреато — дуоденальной зоне применение предлагаемого метода анестезии позволяет существенно улучшить функциональное

Таблица 1. Изменения P(A-a), RI и Qs/Qt на

этапах операции на легких в зависимости

от способа анестезии.

Показатель/этапы	1,	2,	3,	4,	5,
P(A-a) (торр)	1,1 ± 51,3±3,4	1,1 ± 165,0±13,8*	1,1 ± 202,0±13,2*	1,1 ± 189,0±15,0*	1,1 ± 133,0±18,0*
	2,1 ± 53,0±5,2	2,1 ± 239,0±17,0	2,1 ± 223,0±19,0*	2,1 ± 234,0±17,6*	2,1 ± 139,0±20,0*
RI (отн.ед.)	1,1 ± 0,6±0,1	1,1 ± 1,0±0,2*	1,1 ± 1,7±0,3*	1,1 ± 1,4±0,3*	1,1 ± 1,2±0,3*
	2,1 ± 0,6±0,1	2,1 ± 2,8±0,5*	2,1 ± 2,3±0,4*	2,1 ± 2,7±0,6*	2,1 ± 1,4±0,4
Qs/Qt (Z)	1,1 ± 16,0±1,0	1,1 ± 15,0±3,0*	1,1 ± 19,1±4,2	1,1 ± 14,9±2,0*	1,1 ± 13,8±2,9
	2,1 ± 18,0±2,9	2,1 ± 27,9±3,9*	2,1 ± 21,0±5,8	2,1 ± 31,7±7,7*	2,1 ± 18,0±17,1

Примечания:

1. Достоверными принимались отличия при $p < 0.05$.
2. Значком "*" обозначены достоверные различия в данной группе по отношению к исходно; значком "±" - достоверные различия между группами.
3. Анестезия по методу ИВА обозначена цифрой "2", по предлагаемой методике - "1".
4. 1 этап - исход; 2 - кожный разрез; 3 - стернотомия; 4 - пункционная; 5 - окончание операции.

состояние печени в интра- и послеоперационном периоде, что предполагает наличие у препарата гепатопротекторных свойств. Оперативное вмешательство в условия традиционных методов анестезии приводит к резкому увеличению вымывания в кровь фермента абсолютной тканевой специфичности - уроканиназы (рис. 3), что может быть следствием циркуляторной гипоксии печени (М.И. Кузин с соавт., 1989). Применение разработанного метода анестезии предупреждает развитие подобных изменений (рис. 3). О возможном механизме реализации гепатопротекторных свойств даларгина можно судить на основании изучения содержания малонового диальдегида (МДА) в биоптатах печени оперируемых.

Как видно из рис.3 в случае применения НЛА внутриклеточный пул МДА увеличивается, при использовании же предлагаемого метода анестезии - снижается, таким образом, к концу операции разница по данному показателю между исследуемыми группами достигает 37.7% ($p < 0.02$). Можно предположить, что даларгин угнетает дистресс - индуцированные процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и стабилизирует плазматическую мембрану гепатоцитов. Вследствие описанного процесса уменьшается и вымывание в кровь уроканиназы. Возможно, однако, что данный механизм не единственный, вызывающий феномен гепатопротекции. Нельзя исключить определенный вклад улучшения внутриорганной микроциркуляции, наступающего в печени под влиянием даларгина.

Ранее было показано, что даларгин обладает панкреатопротекторными свойствами (В.П. Григорьевский с соавт., 1989; В.А. Пенин с соавт., 1990). В эксперименте на животных Г.Ф. Дворцын (1990) описал кардиопротекторный эффект нейропептида. Таким образом, вероятно, даларгин является



Рис. 3. Содержание малонового диальдегида (в % к исходному уровню) в биоптатах печени и активность гистидазы (в % к исходному уровню) в плазме крови на этапах операции в зависимости от метода анестезии. Пояснения в тексте.

универсальным цитопротектором, вмешивающимся в тонкие процессы ауторегуляции гомеостаза, всякий раз направляя их к норме.

Не исключено, что и обнаруженный механизм реализации эффекта нейропептида (ингибирование процессов ПОЛ и стабилизация плазматических мембран), также, носит универсальный характер. Хотя в механизме развития пульмонопротекции нельзя исключить определенный вклад активации джи - опиатных рецепторов легких.

В любом случае, мы придаем принципиальное значение необходимости включения дозированной инфузии даларгина в состав многокомпонентной сбалансированной анестезии для обеспечения ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ. Нами показано, что применение обсуждаемой методики позволяет на 27,3% снизить количество послеоперационных осложнений со стороны системы дыхания у больных после радикальной кррекции тетрады Фалло, уменьшить количество и степень выраженности послеоперационного панкреатита при панкреато - дуоденальной резекции. Таким образом, применение обсуждаемого метода анестезии может стать важным фактором предупреждения послеоперационных осложнений, развития полиорганной недостаточности. Вследствие вышеизложенных причин предлагается считать интраоперационную органопротекцию еще одним обязательным компонентом общей анестезии.

При исследовании расхода препаратов, в условиях включения в схему общей анестезии дозированной инфузии даларгина, было показано, что интраоперационная потребность в наркотических анальгетиках уменьшается в 3 - 5 раз (табл. 2, стр. 12). Это не сопровождается появлением признаков неэффективной защиты: в пределах значений стресс - нормы остаются основные показатели ЦПГ, КОС и КТФк, не происходит метаболических сдвигов, характерных для неадекватной анестезии. Уровень молочной кислоты на наиболее травматичных этапах операции на органах брюшной полости не превышает соответствующих показателей группы сравнения, рН в артерии и в вене более стабильны в основной группе.

Более того, если применение методики НЛА и ТВА не предупреждает умеренной гипердинамии, например, при стернотомии (операции на сердце) или торакотомии (операции на легких), то предлагаемая методика обеспечивает более стабильное течение анестезии. Можно предположить, что обнаруженные факты являются следствием реализации мощной антистрессорной активности даларгина. Это тем более вероятно, что антистрессорные свойства были обнаружены у обсуждаемого препарата в эксперименте (В.Д. Слепушкин с соавт., 1986). Впрочем, нельзя исключить, что даларгин пролонгирует и потенцирует анальгетический эффект наркотических анальгетиков.

Подтверждает мнение о наличии у даларгина антистрессорной активности анализ интраоперационной динамики содержания в плазме крови некоторых гормонов индикаторов - стресса. Из рис. 4 видно, что при снижении дозы наркотических анальгетиков не нарастает содержание в крови АКТГ и кортизола, что же касается содержания бета - эндорфина, то к окончанию операции (1У этап) его содержание заметно ниже у

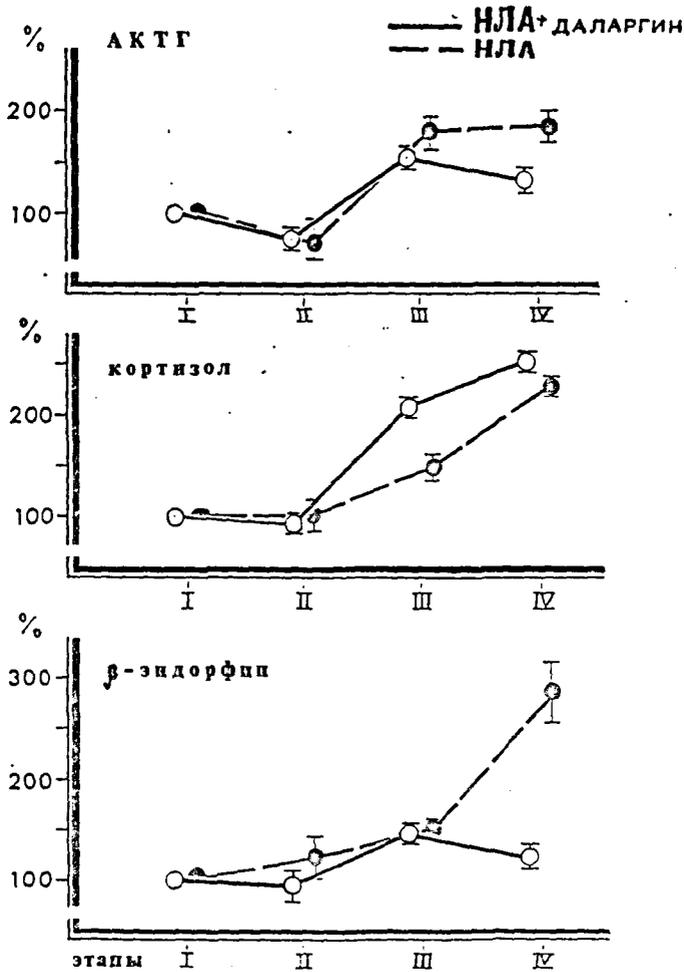


Рис. 4 . Графическое отображение динамики содержания АКТГ, кортизола и бета - эндорфина в плазме крови больных при операциях на легких в зависимости от метода анестезии (I - исход; II - стернотомия; III - середина операции; IV - конец операции).

больных, оперируемых на легких в условиях применения предлагаемого метода анестезии.

С целью выяснения возможных механизмов реализации защитного эффекта даларгина были предприняты экспериментальные исследования.

На модели хирургического дистресса было показано, что даларгин эффективно предупреждает развитие гипердинамической реакции кровообращения крыс в ответ на супрамаксимальный болевой раздражитель. По эффективности даларгин в дозе 17 мкг/кг был сравним с фентанилом в дозе 2 мкг/кг. Эффект даларгина выражен на протяжении 2 - 3 мин, после чего, если не вводить повторной дозы препарата, нарастает тахикардия, увеличивается АД и МОС.

На модели хирургического дистресса защитное действие даларгина предотвращалось и снималось универсальным опиоидным антагонистом - налоксоном. Таким образом, не вызывает сомнения, что защитный эффект даларгина реализуется в опиоидзависимом процессе.

Было показано, что наиболее выражено защитное действие даларгина в дозах 17 - 72 мкг/кг. Дальнейшее увеличение дозы нейропептида не приводит к нарастанию эффекта, после 3 200 мкг/кг начинает проявляться кардиодепрессивное действие опиоида.

Итак, даларгин обладает выраженными защитными свойствами на модели хирургического дистресса. Не вызывает сомнения связь защитного эффекта даларгина с активацией эндогенной опиатной системы. Это тем более вероятно, что препарат является парциальным μ - и δ - опиатным агонистом (В.А. Виноградов с соавт., 1986). Однако, остается неясным на каком уровне происходит взаимодействие

нейропептида с рецепторами. Изучение дистресс - индуцированной активности ксантиноксидазы головного мозга крыс, в условиях действия даларгина, не позволяет исключить прямое или опосредованное вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) в реализацию защитного эффекта опиоида.

Таким образом, принципиально существует две возможности: первая заключается в том, что внутривенно вводимый даларгин проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и активирует опиатные рецепторы центральной нервной системы; вторая предполагает взаимодействие препарата с периферическими опиатными рецепторами.

Известно, что ГЭБ слабо проницаем для веществ пептидной природы (Marrazzo R. et al., 1988). И хотя последнее время данное утверждение представляется не столь безусловным, для даларгина, содержащего в своем составе аргинин, вероятность проникновения из системного кровотока в ЦНС весьма проблематична (Н.В. Коробов, 1988). Но даже если допустить, что в условиях операционного дистресса, тотальной миоплегии и ИВЛ существенно изменяется проницаемость ГЭБ для даларгина, то анагетические свойства последнего, по свидетельству Н.В. Коробова (1988) достаточно слабые, не позволяют объяснить столь мощное защитное действие активацией нейропептидом центральных μ - и δ - опиатных рецепторов. Следовательно, необходимо еще одно допущение о существовании *in vivo* некоего каскадного механизма усиления. Данные же о существовании подобного механизма отсутствуют. Каждое высказанное предположение не является невероятным, однако, взятое вместе, представляются достаточно сомнительными. Вместе с тем, мы отдаем себе отчет, что прямые данные о возможности проникновения даларгина через ГЭБ в настоящее

время вряд ли могут быть получены.

Тем не менее, более оправданной представляется гипотеза, согласно которой взаимодействие даларгина с опиатными рецепторами происходит на периферии, а центральные структуры если и вовлекаются в реализацию защитного эффекта опиоида, то опосредованно. Широкое представительство опиатных рецепторов в различных органах позволяет объяснить мощное антистрессорное действие нейропептида без допущения о наличии у него свойств центрального анальгетика. Не исключено, что даларгин взаимодействует, также, и с периферическими N - опиатными рецепторами (Ferreira S., 1979; 1990), что может служить дополнительным объяснением снижения потребности в наркотических анальгетиках при проведении анестезии по разработанной методике.

З А К Л Ю Ч Е Н И Е

Подводя итог проделанной работе можно заключить, что введение дозированной инфузии даларгина в состав комбинированной общей анестезии целесообразно в первую очередь для обеспечения интраоперационной органопroteкции, т.е. для интраоперационной профилактики послеоперационных осложнений. Предлагается считать интраоперационную органопroteкцию еще одним обязательным компонентом сбалансированной анестезии.

Дополнительным основанием для рекомендации использования даларгина в составе комбинированной общей анестезии служит обнаруженная мощная антистрессорная активность препарата. Таким образом, дозированная инфузия даларгина в составе комбинированной общей анестезии повышает эффективность и безопасность последней вследствие наличия у препарата

цитопротекторных свойств и значительной антистрессорной активности.

Самостоятельное значение, как представляется, имеет обнаруженный факт эффективности даларгина при профилактике и лечении респираторного дистресс синдрома.

На основании проведенных исследований можно, также, заключить, что чем более травматична и длительна предполагаемая операция, тем больше показаний к применению разработанного метода анестезии.

И последнее, даларгин — первый в ряду синтетических опиоидных пептидов, нашедший клиническое применение в анестезиологии. Обнаруженные ценные свойства, с одной стороны, опровергают укоренившееся мнение, что возможности исследования опиатной системы для повышения анестезии исчерпаны; с другой стороны, внушают надежду, что будут синтезированы новые синтетические опиоиды с более мощным и более селективным цитопротекторным и антистрессорным действием.

В ы в о д ы:

1. Даларгин обладает пульмопротекторными свойствами, дозированная инфузия препарата в составе комбинированной общей анестезии позволяет существенно улучшить вентиляционно - перфузионные соотношения в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах при операциях на сердце в условиях общего искусственного кровообращения и резекциях легкого.
2. Даларгин обладает гепатопротекторными свойствами, в составе комбинированной общей анестезии угнетает дистресс - индуцированные процессы перекисного окисления липидов в печени, стабилизирует плазматическую мембрану гепатоцита, и, в силу указанных причин, препятствует развитию полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде.
3. Интраоперационная органопroteкция, обеспечиваемая в составе комбинированной общей анестезии дозированной инфузией даларгина, является существенным фактором профилактики послеоперационных осложнений и должна стать еще одним обязательным компонентом сбалансированной анестезии.
4. Даларгин обладает значительной антистрессорной активностью, в составе комбинированной общей анестезии существенно повышает эффективность и безопасность последней; не менее, чем в три раза снижает интраоперационную потребность в наркотических анальгетиках, стабилизирует основные показатели гомеостаза оперируемого.
5. Даларгин, в интервале доз от 17.2 мкг/кг до 72.5 мкг/кг

обладает защитными свойствами на модели хирургического дистресса у крыс. Болюсное введение препарата эффективно предупреждает и нивелирует дистресс индуцированные изменения гемодинамики животного.

6. На модели хирургического дистресса защитные свойства даларгина устраняются налоксоном.
7. Даларгин возвращает к норме дистресс - индуцированную активность ксантинооксидазы головного мозга крыс.

НАУЧНО — ПРАКТИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ.

Для клинического применения предлагается модифицированный метод тотальной внутривенной анестезии с использованием фентанила, дроперидола, седуксена и ДАЛАРГИНА. Возможно использование указанной комбинации на фоне ИВЛ кислородно — закисной смесью.

Предложенная модификация повышает эффективность и безопасность проводимой анестезии вследствие реализации органопротекторных свойств и антистрессорной активности даларгина.

Предлагаемый метод включает стандартную премедикацию и вводный наркоз.

Премедикация: фентанил — 0.1 мг в/м и седуксен 10 мг в/м за 0.5 часа до операции.

Вводный наркоз: ардуан — 1 мг; сомбревин — 5 мг/кг; фентанил — 0.005 мг/кг, миорелаксин — 2 мг/кг.

После интубации трахеи и начала ИВЛ поддержание анестезии осуществляют дробным введением фентанила, дроперидола и седуксена, ориентируясь на обычные признаки адекватности анестезии: ширина и реакция зрачка, цвет кожных покровов, ЧСС, АД и т.д.

Инфузию даларгина начинают непосредственно после поступления больного в операционную, продолжают в течение всей операции и ближайшем послеоперационном периоде. Рекомендуемая скорость инфузии — 40 — 55 мкг/кг*час.

Для получения хорошего эффекта необходимо, чтобы от начала инфузии даларгина до кожного разреза прошло не менее 15 мин.

Полученные данные позволяют утверждать наличие у даларгина мощной антистрессорной активности и свойств универсального органопротектора. В силу вышеизложенного, чем более травматична и длительна предполагаемая операция, тем больше показаний к применению разработанного метода анестезии.

Предлагается дополнить необходимые компоненты сбалансированной анестезии ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ОРГАНОПРОТЕКЦИЕЙ - важным фактором профилактики послеоперационных осложнений.

Предлагается использовать даларгин для профилактики и лечения респираторного дистресс - синдрома.

Для использования в научных исследованиях предлагается разработанный пакет компьютерных программ "Немо" и "Gas".

П У Б Л И К А Ц И И

По теме диссертации опубликовано 10 работ, ~~еще 6~~ ~~принято~~
к печати.

1. Даларгин — основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения: новый метод анестезии. / Анестезиология и реанимация, 1989, No 4, с. 21 — 25. (Соавторы: Б.М. Шлозников, А.Ю. Кузнецов, А.И. Перетрухин и др.).
2. Синтетические нейропептиды — новое направление в анестезиологии (возможные механизмы действия). / Вестник АМН СССР, 1990, No 3, с. 3 — 5. (Соавторы: Б.М. Шлозников, В.А. Виноградов, М.И. Титов).
3. Новый способ общей анестезии при операциях на легких с использованием даларгина вместо наркотических анальгетиков. / Вестник АМН СССР, 1990, No 3, с. 7 — 11. (Соавторы: М.И. Кузин, Б.М. Шлозников, А.А. Карелин и др.).
4. Изучение антиноцицептивных свойств даларгина в качестве средства анестезиологической защиты. / Бюлл. экспериментальной биологии и медицины, 1990, No 3, с. 272 — 275. (Соавторы: Б.М. Шлозников, С.Г. Донич, О.А. Гребенчиков и др.).
5. Перспективный метод анестезии у больных с заболеваниями гепато — панкреато — дуоденальной зоны. / Тез. докладов Всесоюзной конференции с международным участием "Хирургия печени", Москва, 1990, с. 124 — 125. (Соавторы: В.И. Смирнова, С.Г. Донич, Е.П. Фомченков и др.).
6. Клинико — экспериментальное исследование антистрессорной и

противошоковой активности даларгина./ Тезисы докладов Международной конференции "Медицина катастроф", Москва, 1990, с. 306. (Соавторы: О.А. Гребенчиков, С.Г.Донич, Н.В.Прядкин и др.).

7. Применение даларгина в анестезиологии./ Тез. докладов Всесоюзной конференции "Экспериментальная и клиническая патофизиология экстремальных и терминальных состояний", Новокузнецк, 1990, с. 207 - 209. (Соавторы: В.И.Смирнова, А.В. Ситников, Е.П. Фомченков и др.).

8. Применение даларгина в схеме многокомпонентной сбалансированной анестезии при радикальной коррекции тетрады Фалло./ Там же, с. 210 - 213. (Соавторы: А.Ю.Кузнецов, А.И.Перетрухин, А.Н.Гринько и др.).

9. Интраоперационная органопротекция как возможный способ профилактики послеоперационных осложнений при операциях на органах брюшной полости./ Тезисы докладов Республиканской конференции "Актуальные проблемы абдоминальной хирургии и интенсивной терапии", Тарту ЭССР, 1990, с. 51 - 53. (Соавторы: В.И.Смирнова, Е.П.Фомченков, С.Г.Донич и др.).

10. Применение даларгина в комплексе анестезиологической защиты при операциях на органах брюшной полости./ Хирургия, 1990, No 7, с. 78 - 8. (Соавторы: Б.М.Шлозников, В.И.Смирнова, Е.П.Фомченков и др.).

Зак. 1430 тир. 120 21 XII 1990.

Отдел оперативной полиграфии и
множительной техники МТИМО МВД СССР
пр-кт Вернадского-76