

ПЛЕЧИСТА Є.Є.^{1,2}, ДУБРОВ С.О.¹

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ СЕДАЦІЄЮ, ВИХІДНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЧАСТОТОЮ ВИНИКНЕННЯ НЕОБХІДНОСТІ СИМПАТОМІМЕТИЧНОЇ ТА ІНОТРОПНОЇ ПІДТРИМКИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця² ТОВ «ЛДЦ «Добробут-Поліклініка»

Вступ: Більшість пацієнтів, яким показано кардіохірургічне лікування, це пацієнти зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночку (ФВ ЛШ). Також більшість пацієнтів після кардіохірургічного втручання отримують седацію, що у поєднанні зі зниженою ФВ ЛШ може призводити до виражених гемодинамічних порушень. Чи є наявний зв'язок між препаратом для седації в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після кардіохірургічного втручання та вихідною фракцією викиду лівого шлуночку до кінця до сих пір немає єдиного консенсусу.

Мета: Відстежити зв'язок між препаратом для седації, вихідною фракцією викиду лівого шлуночка пацієнтів та частотою виникнення необхідності симпатоміметичної підтримки та інотропної підтримки в ранньому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи: Було проведено рандомізоване контрольоване паралельне дослідження. В дослідження було включено 194 пацієнта старше 18 років, яким проводилось кардіохірургічне оперативне лікування з використанням штучного кровообігу. Контрольною точкою оцінки впливу седації на гемодинаміку стало застосування інотропної та симпатоміметичної терапії та аналіз частоти застосування в групах з різною фракцією викиду лівого шлуночка. Також була проведена оцінка частоти застосування вазопресорної/інотропної терапії без урахування стратегії седації. Статистична обробка даних проводилась на базі програмного забезпечення GraphPad Prism 9.0.

Результати: У групі, яка отримувала седацію пропофолом (n=95) 83.16 % (n=79) пацієнтів отримували інотропну/вазопресорну терапію, що складає 40.72 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах (n=194). У групі, яка отримувала седацію дексмететомідном (n=16) 81.25 % (n=13) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію, що складає 6.7 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах (n=194). Пацієнти, яким проводили седацію комбінацією цих препаратів (n=83) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію у 91.57 % (n=76) випадках, що складає 39.18 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах (n=194) (p= 0.2093). При аналізі частоти використання інотропної терапії у кожній групі ФВ без урахування типу седації було виявлено, що частота використання залежала від фракції викиду ФВ нижче 55 % (p=0.0484). При порівнянні груп пацієнтів з ФВ ≥ 55% та ФВ 40 – 30 % інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 40 – 30% (p=0.0299 RR 0.7878 95%CI 0.6542-0.9528). Не було виявлено різниці у частоті використання інотропної підтримки при порівнянні ФВ ≥ 55 % та ФВ ≤ 30 % (p=0.7474 RR 0.9103 95 % CI 0.7255-1.275), ФВ 55 – 40 % та ФВ 40 – 30 % (p=0.4527 RR 0.9243 95 %CI), ФВ 55 – 40 % та ФВ ≤ 30 % (p=0.4474 RR 1.068 95 %CI 0.9120-1.473), ФВ 40 – 30 % та ФВ ≤ 30 % (p=0.1344 RR 1.156 95% CI 0.9471- 1.592)

Висновки: Згідно до проведеного дослідження у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічних втручань не виявлено впливу між стратегією седації, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою застосування норадреналіну, добутаміну, допаміну або їх комбінації. (p=0.2093). Але виявлено, що інотропна/вазопресорна терапія частіше була необхідна пацієнтам із ФВ менше 55 % в незалежності від стратегії седації. Дози добутаміну та допаміну були однаковими в усіх 3-х групах седації, що може говорити на користь відсутності різниці частоти виникнення синдрому зниження серцевого викиду.

Під час аналізу також виявлено, що дози та частота використання норадреналіну були вищими в групі, де седація проводилась пропофолом (p=0.0011), що може свідчити про те, що седація пропофолом призводить до більшої частоти виникнення гіпотензії, корекція якої потребує більш високих доз норадреналіну.

Ключові слова: фракція викиду лівого шлуночка, гемодинаміка, норадреналін, добутамін, допамін, синдром зниження серцевого викиду, вазоплегія, пропофол, дексмететомідин, седація.

Для кореспонденції: Плечиста Єлизавета Едуардівна, завідувач відділення анестезіології ЛДЦ «Добробут», Медична мережа «Добробут», 03151, м. Київ, вул. Сім'ї Ідзиковських, 3, +38 (063) 649-44-90, Plechysta.y@dobrobut.ua

Менеджмент пацієнтів після кардіохірургічних втручань має багато викликів, враховуючи знижену ФВ, вазоплегію та тривалість оперативного втручання. Одним з основних викликів є балансування між достатнім рівнем седації та мінімізацією впливу на тонус судин, зниження серцевого викиду, переднавантаження та постнавантаження.

Більшість пацієнтів після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу потребують час для відновлення, стабілізації температури тіла та гемодинаміки, досягнення відновлення респіраторної функції в повному обсязі та потребують пролонгованої седації для досягнення післяопераційного гемостазу. Незважаючи на прогрес та досягнення в анестезіології, на жаль, на даний момент не існує ідеального гіпнотика, який би не впливав на ту чи іншу систему. Багато з сучасних препаратів, що використовуються для седації у відділенні інтенсивної терапії, спочатку використовувались для загальної анестезії або короткотривалої седації. Можливо саме тому багато з сучасних седативних засобів ніколи формально не оцінювались з точки зору безпеки та ефективності седації у відділеннях палати інтенсивної терапії.

Пацієнти після кардіохірургічних втручань зазвичай потребують інотропної та/або симпатоміметичної підтримки. Вазоактивна терапія у цієї категорії іноді займає декілька діб [1, 2–4]. Проведені дослідження були зосереджені головним чином на введенні інотропів під час відключення пацієнтів від апарату штучного кровообігу (АШК) або в перші години після операції [5, 6, 7–9]. Також були проведені дослідження, які були зосереджені на відмінностях в практиці між клініцистами [10, 11, 12] і лікарнями [9, 10, 13].

Кардіосудинна нестабільність може бути зумовлена декількома факторами, а саме такими як неадекватне переднавантаження, порушення скоротливої здатності міокарду, вазоплегія або зниження судинного опору, брадикардія або тахікардія, або інші порушення ритму. Всі вище перераховані причини ведуть до зниження перфузії та підвищують ризики післяопераційних ускладнень, тривалість перебування пацієнтів в лікарні, а також смертність.

Згідно до опитування серед французьких центрів в 81 % випадках використовувалась інотропна терапія [18]. Іншими причинами використання інотропної терапії були зниження темпу діурезу (31 %), серцевого викиду (30 %) та неефективної фракції викиду лівого шлуночка (16 %) [18].

Основні причини післяопераційної гіпотензії у пацієнтів після кардіохірургічних оперативних втручань – це вазоплегія або синдром низького серцевого викиду (СНСВ). Синдром низького серцевого викиду часто зустрічається після кардіохіру-

ргічних операцій і є постійною проблемою для кардіо-анестезіологів та реаніматологів [14]. Факторами ризику розвитку синдрому низького серцевого викиду виділяють вік пацієнтів старше 60 років, використання апарату штучного кровообігу, ургентне кардіохірургічне втручання, неефективна реваскуляризація міокарду та зниження фракції викиду менше 50 % [19].

Щоб уникнути синдрому низького серцевого викиду та його наслідків, стандартне лікування в багатьох центрах включає введення інотропів усім пацієнтам, яким проводять кардіохірургію [15, 16, 17]. У звіті Товариства торакальних хірургів описано, що у Сполучених Штатах понад 90 % пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування, отримували вазоактивну терапію [15].

Згідно до рекомендації Європейської Асоціації кардіоторакальних анестезіологів рекомендовано підтримувати середній артеріальний тиск вище 80 мм.рт.ст. Такі рекомендації було зроблено на основі проведених досліджень, наприклад, ССАВОТ, які розподілили пацієнтів на дві групи з виском таргетним тиском (СрАТ 80-100 мм.рт.ст) та низьким таргетним тиском (СрАТ 50-60 мм.рт.ст) відсоток виникнення кардіальних та неврологічних ускладнень склав 4.8 % у групі з високим таргетним тиском та 12.9 % у групі з низьким таргетним тиском ($p = 0.026$) [20].

Всі ці суперечливі дані кидають виклик встановити, яка седація може мати мінімальний ефект на гемодинамічний статус, особливо у пацієнтів зі зниженою ФВ і тим самим бути більше безпечною.

МЕТА

Метою дослідження було відстежити зв'язок між препаратом для седації, вихідною фракцією викиду лівого шлуночка пацієнтів та частоту виникнення необхідності симпатоміметичної підтримки та інотропної підтримки в ранньому післяопераційному періоді.

МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі ТОВ «Медичний центр «Добробут-Поліклініка», відділення кардіохірургії з блоком інтенсивної терапії. Дослідження схвалено етичним комітетом Національного медичного університету О.О. Богомольця у рамках дисертаційної роботи «Вибір оптимального вибору седації в ранньому післяопераційному періоді пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу: порівняння застосування пропофолу, дексметомідину або їх комбінації». Дослідження відповідає вимогам Гельсінської декларації.

У дослідження було включено 224 пацієнта, яким було виконано кардіохірургічне втручання

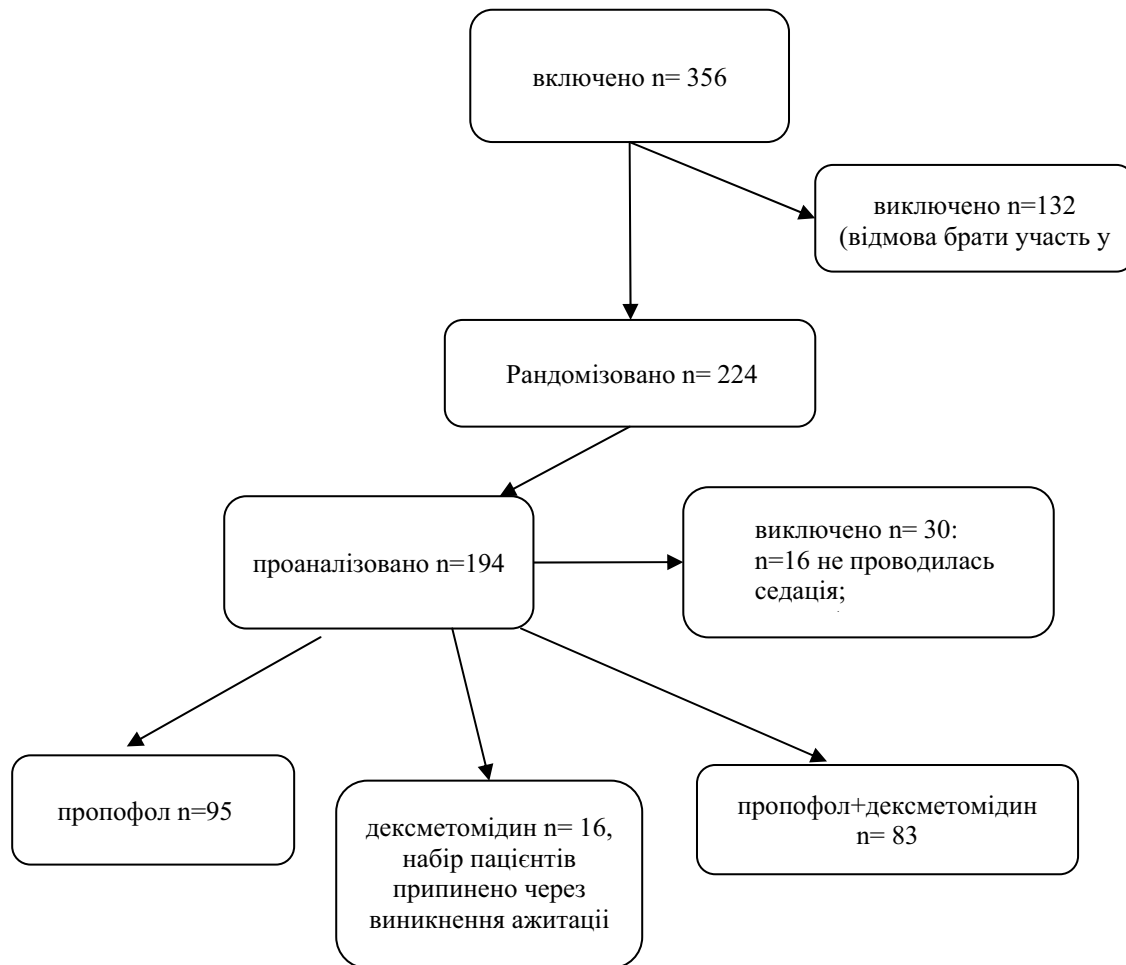


Рис.1. Діаграма розподілу учасників дослідження

із застосування штучного кровообігу на базі ТОВ «Медичний центр «Добробут-Поліклініка».

З 2017 по 2019 рік було включено 356 пацієнтів. 132 пацієнта виключено з дослідження через відмову пацієнта приймати участь у дослідженні. Рандомізовано 224 пацієнта. 32 пацієнта було виключено з дослідження (n= 16, не проводилась післяопераційна седація, n= 11 післяопераційна кровотеча, яка потребувала спостереження більше 12 годин, n= 1 реторакотомія, n= 1 гостре порушення мозкового кровообігу). Зі 194 пацієнта 95 отримували моноседацію пропофолом, 16 моноседацію дексметомідином та 83 пацієнтам була проведена комбінована седація пропофолом та дексметомідином після кардіохірургічного втручання із застосування штучного кровообігу. Розподіл до групи дексметомідину було припинено у зв'язку з частим виникненням ажитації (n=8). (Рис.1)

Критерії включення до дослідження: багатосудинне ураження коронарних артерій згідно даних коронарографії; ураження клапанів серця, під-

твержене на ЕХО- КГ, яке підлягає оперативній корекції (аортальний стеноз III ст з градієнтом на аортальному клапані більше 42 мм.рт.ст., аортальна недостатність III, стеноз мітрального клапану II- III, мітральна недостатність II-III), вік пацієнтів від 18-80 років; згода пацієнтів на участь в дослідженні; жінки, які мають негативний тест на вагітність і використовують ефективні засоби контрацепції протягом усього дослідження і протягом 3-х тижнів після його закінчення, або жінки, нездатні до дітородіння (жінки, які перенесли гістеректомію (видалення матки) або перев'язку маткових труб, жінки з клінічним діагнозом безпліддя) або знаходяться в менопаузі більше 1 року (відсутність менструації протягом як мінімум 12 місяців). До адекватних методів контрацепції відносяться: хірургічна стерилізація, подвійний бар'єрний метод контрацепції, місцева контрацепція. Критерії виключення: підвищена чутливість до пропофолу, дексметомідину; пролонгована ШВЛ у випадку виникнення хірургічних ускладнень (кро-

вотеча, неадекватна перфузія міокарду); виниклий ГПМК під час застосування ШК або в ранньому післяопераційному періоді; перенесений ГПМК в анамнезі; нейродегенеративні захворювання в анамнезі; психічні розлади в анамнезі; застосування нейролептиків, антидепресантів впродовж останніх 5 років; перенесені кардіохірургічні втручання в минулому; пацієнти, які хворіють на ХОЗЛ (ст. GOLD 3-4); пацієнти, які хворіють на БА (персистуюча форма середнього або важкого ступеню), участь в будь-якому іншому клінічному випробуванні; виразкова хвороба шлунка або 12-палої кишки з ризиком виникнення кровотечі; хронічна ниркова недостатність (СІСг менше 50 мл/год). Гостра ниркова недостатність, яка виникла під час оперативного втручання (СІСг менше 50 мл/год, або зниження темпу діурез до 0.1 мл/год в перші 4 години після оперативного втручання та не відповідає на терапію діуретиками); хронічна печінкова недостатність у випадку, якщо є лабораторні ознаки гіпокоагуляції без використання антикоагулянтної терапії (INR > 1.5, РТІ < 75); якщо пацієнт не припинив прийом антикоагулянтів або антиагрегантів в предопераційному періоді: варфарин за 5 днів до операції, клопидогрель за 5-7 днів до операції, ксарелто/прадакса за 3 дні до операції); наявність у пацієнта на даний момент або в анамнезі будь-якого гематологічного захворювання; зловживанням алкоголем в анамнезі (3-4 рази на тиждень); стан після хіміотерапії; вагітність, лактація.

В дослідженні було виділено три групи:

1 група (PR): пацієнти, які отримували седацію пропофолом 1-1.5 мг/кг/г,

2 група (DEX): пацієнти, які отримували седацію дексметомідіном 0.5- 1.0 мкг/кг/г,

3 група (DEX+PR): комбінація пропофолу 0.5-1.5 мг/кг/г та дексметомідину 0.2-0.7 мкг/кг/г.

Знеболення пацієнтів після оперативного втручання проводилось за однотиповою схемою для всіх пацієнтів: декскетпрофен 50 мг кожні 8 год., парацетамол 1000 мг кожні 8 год., пролонгована інфузія морфіну гідрохлориду 10-20 мкг/кг/год.

Розподіл пацієнтів по групам відбувався за допомогою простої рандомізації. Вплив на гемодинамічний статус пацієнта оцінювався шляхом безперервного вимірювання інвазивного артеріального тиску монітором Nicon Kohden. Реєстрація тиску в чек-листі проводилась погодинно. Рішення щодо ініціації вазоактивної терапії приймав черговий лікар інтенсивної терапії. Використовувався норадреналін, допамін, добутамін або комбінація цих препаратів. Фармакологічна терапія призначалась в залежності від причини нестабільності (синдром зниження серцевого викиду чи вазоплегія). Тригером для ініціації застосування сим-

патоміметичної терапії був СрАТ нижче 70 мм.рт.ст. Тригером для ініціації застосування інотропної терапії були ознаки зниження фракції викиду, зниження темпу діурезу, порушення артеріовенозної різниці, зниження сатурації венозної крові або наростання лактату. Також в чек-лист вносились дані щодо застосування симпатоміметичної та/або інотропної підтримки. Спостереження за пацієнтами відбувалось перші 12 годин після оперативного втручання або до припинення використання норадреналіну. Після набору 15 пацієнтів у групу седації тільки дексметомідин набір в дану групу було припинено у зв'язку з частими випадками ажитації пацієнтів та знижену спроможність толерування ендотрохеальної трубки.

Математична обробка даних проводилась на програмному забезпеченні GraphPad Prism 9.0 компанії GraphPad Software LLC на ліцензійних умовах. Статистична обробка проводилась непараметричними методами, а саме аналіз Краскела – Уолліса, тест Фішера або χ^2 – квадрат. Для надання кількісних ознак розраховувалися середнє значення показника та стандартне відхилення (\pm SD). Для порівняння показників у трьох групах використано критерій Крускала – Уолліса (закон розподілу відрізнявся від нормального), постеріорне порівняння проводилося за критерієм Данна. Аналіз зміни показників із часом виконано за критерієм Фрідмана (для повторних вимірювань). Рівень статистичної значущості було прийнято $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Згідно до результатів аналізу середній вік у трьох групах становив 61.7 ± 10.8 років, в групі пропофол-орієнтованої седації 62.8 ± 9.8 років, в групі дексметомідин-орієнтованої седації 65.2 ± 10.07 років, в групі комбінації цих препаратів 59.7 ± 11.7 років (Рис.2).

Більшість пацієнтів у дослідженні склали пацієнти чоловічої статі $n = 149$, а пацієнтів жіночої статі у дослідженні $n = 42$. Інші демографічні ознаки вказані в таблиці 1.

Кількість пацієнтів в групі седації пропофолу з фракцією викиду (ФВ) $\geq 55\%$ склала $n = 39$ (41.05%), з ФВ 55 – 40% – $n = 29$ (30.53%), з ФВ 40-30% $n = 13$ (13.68%), а з ФВ $\leq 30\%$ $n = 14$ (14.74%). В групі, де пацієнтам проводилась седація виключно дексметомідіном, ФВ $\geq 55\%$ була у $n = 8$ (50%), ФВ 55 – 40% $n = 6$ (37.5%), ФВ 40-30% $n = 1$ (6.25%), ФВ $\leq 30\%$ $n = 1$ (6.25%). Пацієнти в групі комбінації двох препаратів (пропофол та дексметомідин) мали ФВ $\geq 55\%$, склали $n = 37$ (44.56%), ФВ 55 – 40% $n = 31$ (37.35%), ФВ 40-30% $n = 12$ (14.46%) та з ФВ $\leq 30\%$ $n = 3$ (3.61%) ($p = 0.1863$).

Таблиця 1. Демографічні ознаки (примітка: ¹ – аналіз Краскела – Уолліса, ² – тест Фішера)

Показники в групах	PR n=95	DEX n=16	PR+DEX n=83	p value
Вік	62.87±9.84	65.19±10.07	59.65±11.60	p >0.05 ¹
Стать				
- жіноча	25(73.68%)	3(18.75%)	15 (18.07%)	p >0.05 ²
- чоловіча	70(26.32%)	13 (81.25%)	68 (81.93%)	
Вага	82.31±13.23	84.94±14.36	86.57±17.44	p >0.05 ¹
Індекс маси тіла	28.36±3.93	28.5±3.633	29.28±5.140	p >0.05 ¹
Ішемічна хвороба серця:				
- так	84(88.42%)	4(87.5%)	71(85.54%)	p >0.05 ²
- ні	11(11.58%)	2(12.5%)	12(14.46%)	
Серцева недостатність:				
- I ст.	93(97.89%)	16(100%)	83(100%)	p >0.05 ²
- II А ст	26(27.37%)	5(31.25%)	40(48.19%)	
- II Б ст.	63(66.32%)	11(68.75%)	38(45.78%)	
- III	2(2.11%)	0	2(2.41%)	
- III	1(1.05%)	0	1(1.2%)	
Гіпертонічна хвороба:				
- так	75(78.95%)	14(87.5%)	66(79.52%)	p >0.05 ²
- ні	20(21.05%)	2(12.5%)	17(20.48%)	
Фракція викиду(ФВ) лівого шлуночка (рис.3)				
ФВ ≥ 55%	39(41.05%)	8(50%)	37(44.56%)	p >0.05 ²
ФВ 55 – 40%	29(30.53%)	6(37.5%)	31(37.35%)	
ФВ 40-30%	13(13.68%)	1(6.25%)	12(14.46%)	
ФВ ≤ 30 %	14(14.74%)	1(6.25)	3(3.61%)	

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів між групами седатії, ФВ та вазоактивними препаратами.

	PR ¹				DEX ¹				DEX+PR ¹				Всього
	ФВ ≥55%	ФВ 55% – 40%	ФВ 40% – 30%	ФВ <30%	ФВ ≥55%	ФВ 55% – 40%	ФВ 55% – 40%	ФВ <30%	ФВ ≥55%	ФВ 55% – 40%	ФВ 55% – 40%	ФВ <30%	
NE- ² Dob- ³ Dop- ⁴	9	5	1	3	2	1	0	0	3	4	0	0	n= 28
NE- ² Dob- ³ Dop+ ⁴	6	4	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0	n= 18
NE- ² Dob+ ³ Dop- ⁴	6	12	7	2	2	3	0	1	17	35	11	3	n= 99
NE- ² Dob+ ³ Dop+ ⁴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n= 0
NE+ ² Dob- ³ Dop- ⁴	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n= 8
NE+ ² Dob- ³ Dop+ ⁴	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	n= 5
NE+ ² Dob+ ³ Dop- ⁴	3	12	1	5	2	2	1	0	3	5	2	0	n= 36
NE+ ² Dob+ ³ Dop+ ⁴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n= 0
Всього	n= 29	n= 39	n= 13	n= 14	n= 6	n= 8	n= 1	n= 1	n= 23	n= 44	n= 13	n= 3	194

Примітки:

¹ PR- група седатії пропофолом, DEX – група седатії дексмететомідіном, DEX+PR- комбінація пропофолу та дексмететомідіна.² NE + норадреналін застосовувався, NE – норадреналін не застосовувався.³ Dob+ добутамін застосовувався, Dob – добутамін не застосовувався.⁴ Dop+ допамін застосовувався, Dop – допамін не застосовувався.

Таблиця 3. Дози вазоактивних препаратів в 3-х групах седатції.

PR	Mean	Std. Deviation ±	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean
Норадреналін (NE)	0,2437	0,1792	0,03074	0,1812	0,3063
Добутамін (Dob)	3,487	1,067	0,1540	3,177	3,797
Допамін (Dop)	5,000	1,225	0,2673	4,443	5,557
DEX	Mean	Std. Deviation ±	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean
Норадреналін (NE)	0,4700	0,4190	0,1874	-0,05031	0,9903
Добутамін (Dob)	3,927	1,494	0,4505	2,924	4,931
Допамін (Dop)	4,500	0,7071	0,5000	-1,853	10,85
DEX+PR	Mean	Std. Deviation ±	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean
Норадреналін (NE)	0,1740	0,1059	0,03347	0,09828	0,2497
Добутамін (Dob)	3,396	1,091	0,1252	3,147	3,645
Допамін (Dop)	-	-	-	-	-

Основними фармакологічними препаратами, які використовувались, були норадреналін (NE), добутамін (Dob), допамін (Dop) або їх комбінації (Табл. 2).

В групі седатції пропофолу середні дози норадреналіну були 0.2437 ± 0.1792 мкг/кг/хв, в групі DEX $0,4700 \pm 0,4190$ мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR $0,1740 \pm 0,1059$ мкг/кг/хв. ($p=0.0011$) (Табл.3).

При аналізі отриманих даних щодо доз норадреналіну при порівнянні групи PR та DEX не виявлено різниці у дозах, які були застосовані, $p=0.2976$ (95 % CI -0.1541- 0.03485). Дози норадреналіну були вищі у групі PR в порівнянні з групою DEX+PR, $p=0.0091$ (95% CI 0.01373 – 0.1188), а при порівнянні груп DEX та DEX+PR вищі дози симпатоміметиків використовувались у пацієнтів, які отримували седатцію дексмететомідіном, $p=0.006$ (95% CI 0.03043 – 0.2214).

В групі седатції пропофолом середні дози добутаміну були $3,487 \pm 1,067$ мкг/кг/хв, в групі DEX $3,927 \pm 1,494$ мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR $3,396 \pm 1,091$ мкг/кг/хв. ($p=0.3389$) (Табл.3).

При аналізі отриманих даних щодо доз добутаміну при порівнянні групи PR та DEX $p=0.4687$ (95 % CI -1.326- 0.4460), PR в порівнянні з групою DEX+PR $p=0.8982$ (95 % CI -0.3978- 0.5798), DEX та DEX+PR $p=0.3075$ (95 % CI -0.3240- 1.386) різниці виявлено не було.

В групі седатції пропофолом середні дози допаміну були $5 \pm 1,225$ мкг/кг/хв, в групі DEX $4,5 \pm 0,7071$ мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR допамін не використовувався (Табл. 3)

При аналізі отриманих даних щодо доз допаміну при порівнянні групи PR та DEX $p=0.5810$ (95 % CI -2.355- 1.355).

У групі, яка отримувала седатцію пропофолом ($n=95$) 83.16 % ($n=79$) пацієнтів отримували інотропну/вазопресорну терапію, що складає 40.72 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах ($n=194$) ($p=0.2093$).

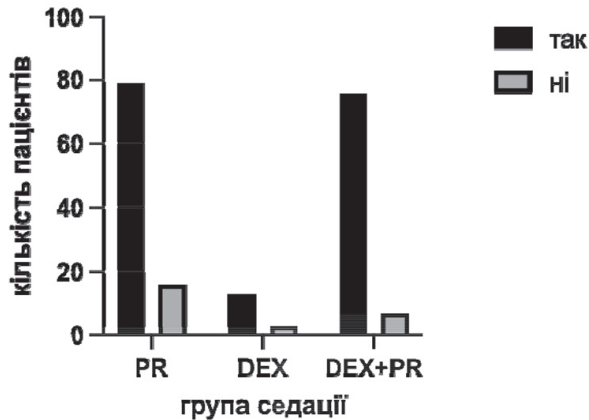
Пацієнти цієї групи седатції з ФВ $\geq 55\%$ ($n=29$) в 68.97 % ($n=20$) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седатції з ФВ 55 – 40 % ($n=39$) в 87.18 % ($n=34$) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30 % ($n=13$) у 92.31 % ($n=12$) випадків 92.89 % ($n=13$), пацієнти з ФВ $\leq 30\%$ ($n=14$) з седатцією пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів. ($p=0.0963$).

У групі DEX ($n=16$) 81.25 % ($n=79$) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію, що складає 6.7 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах ($n=194$), ($p=0.2093$) (Мал. 1).

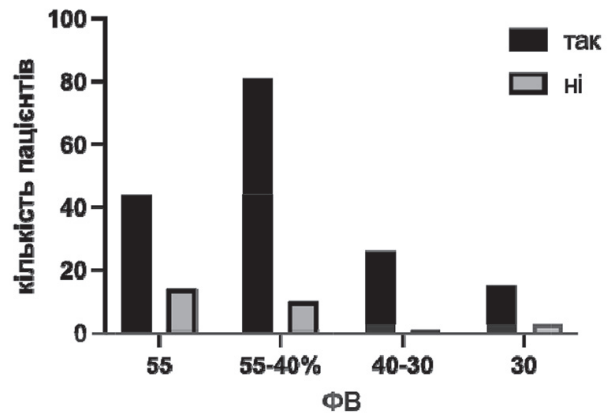
Пацієнти цієї групи седатції з ФВ $\geq 55\%$ ($n=6$) в 66.67 % ($n=4$) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седатції з ФВ 55 – 40 % ($n=8$) в 87.5 % ($n=7$) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30 % ($n=1$) у 100 % ($n=1$) випадків. 100% ($n=1$) пацієнти з ФВ $\leq 30\%$ ($n=1$) з седатцією пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів ($p=0.6813$).

Пацієнти, яким проводили седатцію комбінацією цих препаратів ($n=83$) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію у 91.57 % ($n=76$) випадках, що складає 39.18 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах ($n=194$) ($p=0.2093$).

Пацієнти цієї групи седатції з ФВ $\geq 55\%$ ($n=23$) в 89.96 % ($n=20$) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седатції з ФВ 55 – 40 % ($n=40$) в 90.91 % ($n=40$)



Мал. 1. Застосування інотропної/вазопресорної терапії в 3х групах седації



Мал. 2. Застосування інотропної/вазопресорної терапії в різних групах ФВ

випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30 % (n=13) у 100% (n=13) випадків. 100% (n=3) пацієнтів з ФВ \leq 30 % (n=3) в седацією пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів. (p= 0.5456)

При аналізі частоти використання інотропної терапії у кожній групі ФВ без урахування типу седації було виявлено, що в групі ФВ \geq 55 % (n=58) інотропну підтримку проводили у 75.86 % (n=44), що складає 22.68 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ 55 – 40 % (n=91) інотропну підтримку проводили у 72.82 % (n=81) випадках, що складає 41.74 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах. У ФВ 40 – 30% (n=27) інотропну підтримку проводили у 96.3 % (n=26), що складає 13.4 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ \leq 30 % (n=18) інотропну підтримку проводили у 61.11 % (n=15), що складає 83.3 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах (p=0.0484). При порівнянні груп ФВ \geq 55% та ФВ 55 – 40 % інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 55 – 40 % (p=0.0333 RR 0.8523 95% CI 0.7059-0.9878). При порівнянні груп пацієнтів з ФВ \geq 55 % та ФВ 40 – 30 % інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 40 – 30 % (p=0.0299 RR 0.7878 95%CI 0.6542-0.9528). Не було виявлено різниці у частоті використання інотропної підтримки при порівнянні ФВ \geq 55 % та ФВ \leq 30 % (p=0.7474 RR 0.9103 95% CI 0.7255-1.275), ФВ 55 – 40 % та ФВ 40 – 30 % (p=0.4527 RR 0.9243 95%CI), ФВ 55 – 40 % та ФВ \leq 30 % (p=0.4474 RR 1.068 95%CI 0.9120-1.473), ФВ 40 – 30 % та ФВ \leq 30 % (p=0.1344 RR 1.156 95% CI 0.9471- 1.592) (Мал. 2).

ОБГОВОРЕННЯ

Фармакологічна вазоактивна терапія, яка використовується у пацієнтів після кардіохірургічних втручань направлена на покращення серцевого

викиду, перфузії органів та периферичних тканин. Адекватний перфузійний тиск вкрай важливий для зниження ускладнень, зниження тривалості перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, лікарні, а також зниження тривалості перебування на стаціонарному лікуванні. Згідно до дослідження «Incidence, Severity, and Detection of Blood Pressure Perturbations after Abdominal Surgery: A Prospective Blinded Observational Study» [21], проведеного колегами, свідчать про те, що близько 25 % пацієнтів в післяопераційному періоді мали епізоди гіпотензії тривалістю мінімум 30 хвилин з середнім артеріальним тиском нижче $<$ 70 мм рт.ст., а у 18 % були епізоди гіпотензії тривалістю мінімум 15 хвилин при САТ $<$ 65 мм рт.ст. Це дослідження стосувалось пацієнтів після абдомінальної хірургії.

Інше велике рандомізоване контрольоване дослідження [22] показало, що артеріальна гіпотензія, яка виникла між 1-м і 4-м днями після операції, була пов'язана зі збільшенням, а саме на 18.3 % післяопераційних пошкоджень міокарда та смерті. Для порівняння, 10-хвилинна гіпотензія під час операції була пов'язана зі значним, але в 23 рази меншим (8 %) збільшенням післяопераційного пошкодження міокарда та смерті. В даному дослідженні клінічно значимим вважався систолічний тиск менший 90 мм рт. ст.

Згідно до результатів ще одного дослідження [23], яке було зорієнтовано вже на пацієнтів саме після кардіохірургічних втручань гіпотензія виникає набагато частіше, ніж про це повідомляється. Гіпотензія у цієї категорії пацієнтів вважається недооціненою і має велике клінічне значення гіпотензії в післяопераційному періоді. Згідно до даних більш часті епізоди гіпотензії виникали у пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів з більш тривалим використанням штучного кровообігу.

Існує добре відоме дослідження щодо гіпотензії [24], яке пояснює це виникнення вазоплегії в

післяопераційному періоді. Причиною вазоплегії у такої категорії пацієнтів є використання штучного кровообігу під час кардіохірургічних втручань.

Відомо, що зниження фракції викиду лівого шлуночка збільшує ризик виникнення післяопераційних ускладнень і підвищує рівень смертності пацієнтів після кардіохірургічного втручання [25, 26]. Низька фракція викиду лівого шлуночка призводить до виникнення синдрому низького серцевого викиду, який потребує інотропної підтримки [27, 28]. Іншими можливими ускладненнями можуть стати гостре порушення нирок, пневмонія, порушення ритму та інші [26, 29, 30].

Тому мінімізація ризиків виникнення гіпотензії та сприяння підтримання стабільного та достатнього перфузійного тиску є вкрай важливим, особливо у пацієнтів з попередньо скомпрометованим серцевим викидом та вираженою супутньою патологією.

ВИСНОВКИ

Згідно проведеного дослідження, у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічних втручань не виявлено впливу між стратегією седації, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою застосування норадреналіну, добутаміну, допаміну або їх комбінації. ($p=0.2093$). Але виявлено, що інотропна/вазопресорна терапія частіше була необхідна пацієнтам із ФВ менше 55 % в незалежності від стратегії седації. Дози добутаміну та допаміну були однаковими в усіх 3-х групах седації, що може говорити на користь відсутності різниці частоти виникнення синдрому зниження серцевого викиду.

Під час аналізу також виявлено, що дози та частота використання норадреналіну були вищими в групі, де седація проводилась пропофолом ($p=0.0011$), що може свідчити про те, що седація пропофолом призводить до більшої частоти виникнення гіпотензії, корекція якої потребує більш високих доз норадреналіну.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 16.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 10.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022

Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Shahin J, DeVarennes B, Tse CW, Amarica DA, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011;15:R162

2. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, et al. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2006;61:938–942.
3. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology* 2014;120:1098–1108.
4. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2019;122: 428–436.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–e596
6. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998;39:619–623
7. McKinlay KH, Schindlerle DB, Swaminathan M, Podgoreanu MV, Milano CA, Messier RH, et al. Predictors of inotrope use during separation from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18: 404–408.
8. Müller M, Junger A, Braß M, Kwapisz MM, Schindler E, Akintu İK, et al. Incidence and risk calculation of inotropic support in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using an automated anaesthesia record-keeping system. *Br J Anaesth* 2002; 89:398–404.
9. Williams JB, Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Smith PK, et al. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg* 2011;26:572–578.
10. Nielsen DV, Johnsen SP, Madsen M, Jakobsen CJ. Variation in use of perioperative inotropic support therapy in cardiac surgery: time for reflection? *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:352–358.
11. Butterworth JF IV, Legault C, Royster RL, Hammon JW Jr. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. *Anesth Analg* 1998;86:461–467.
12. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, et al. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:347–358.
13. Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J* 2009;158:47–52.
14. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karasov AM. Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31:291–308.
15. Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J*. 2009;158:47–52.
16. Williams JB, Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Smith PK, et al. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg*. 2011;26:572–8.
17. Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany—results from a postal survey. *PLoS ONE*. 2014;9:e103996.
18. Bastien O, Vallet B; French Study Group AGIR. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Crit Care* 2005;9:241–242.
19. Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá et al Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Bras Cir Cardiovasc*. 2012 Apr-Jun;27(2):217–23.doi: 10.5935/1678-9741.20120037
20. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Sztatowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1302–11.
21. Alparslan Turan, Christine Chang, Barak Cohen, Wael Saasouh, Hani Essber, Dongsheng Yang, Chao Ma, Karen Hovsepian, Ashish K Khanna, Joseph Vitale, Ami Shah, Kurt Ruetzler, Kamal Maheshwari, Daniel I Sessler "Incidence", Severity, and Detection of Blood Pressure Perturbations after Abdominal Surgery: A Prospective Blinded Observational Study" *Anesthesiology* 2019 Apr;130(4):550–559.
22. Daniel I Sessler, Christian S Meyhoff, Nicole M Zimmerman, Guangmei Mao, Kate Leslie, Skarlet M Vásquez, Packianathaswamy Balaji, Jesús Alvarez-García, Alexandre B Cavalcanti, Joel L Parlow, Prashant V Rahate, Manfred D Seeberger, Bruno Gossetti, S A Walker, Rajendra

- K Premchand, Rikke M Dahl, Emmanuelle Duceppe, Reitze Rodseth, Fernando Botto, P J Devereaux "Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial" *Anesthesiology* 2018 Feb;128(2):317-327.
23. Cengic S, Zuberi M, Bansal V, Ratzlaff R, Rodrigues E, Festic E. Hypotension after intensive care unit drop-off in adult cardiac surgery patients. *World J Crit Care Med.* 2020;9(2):20-30. Published 2020 Jun 5. doi:10.5492/wjccm.v9.i2.20
 24. Gold JP, Roberts AJ, Hoover EL, Blank S, Gay WA Jr, Subramanian VA. Effects of prolonged aortic cross-clamping with potassium cardioplegia on myocardial contractility in man. *Surg Forum.* 1979;30:252.
 25. Marina Pieri, Alessandro Belletti, Fabrizio Monaco, Antonio Pisano, Mario Musu, Veronica Dalessandro, Giacomo Monti, Gabriele Finco, Alberto Zangrillo & Giovanni Landoni "Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction" *BMC Anesthesiology* 16, Article number: 97 (2016)
 26. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, Mercado ML, Cheema AF, Namerow PB, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I344-50.
 27. Royster RL, Butterworth 4th JF, Prough DS, Johnston WE, Thomas JL, Hogan PE, et al. Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg.* 1991;72:729-36.
 28. Butterworth 4th JF, Legault C, Royster RL, Hammon Jr JW. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. *Anesth Analg.* 1998;86:461-7. doi:10.1213/00000539-199803000-00002.
 29. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:442-5. doi:10.1053/j.jvca.2004.05.021.
 30. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C, et al. Acute renal failure after isolated CABG surgery: 6 years of experience. *Minerva Anestesiol.* 2007;73:559-65.

PLECHYSTA Y., DUBROV S.

RELATIONSHIP BETWEEN SEDATION, PATIENTS' LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND FREQUENCY OF NEED FOR SYMPATHOMIMETIC AND INOTROPIC SUPPORT IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Introduction: Most patients who are indicated for cardiac surgery are patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). Also, most patients after cardiac surgery receive sedation, which, in combination with reduced LVEF, can lead to severe hemodynamic disturbances. Whether there is a relationship between the drug for sedation in the early postoperative period in patients after cardiac surgery and the initial left ventricular ejection fraction until the end, there is still no consensus.

Purpose: To monitor the relationship between the drug for sedation, the patients' initial left ventricular ejection fraction and the frequency of the need for sympathomimetic support and inotropic support in the early postoperative period.

Materials and methods: A randomized controlled parallel study was conducted. The study included 194 patients over 18 years of age who underwent cardiac surgical treatment using artificial blood circulation. The control point for evaluating the effect of sedation on hemodynamics was the use of inotropic and sympathomimetic therapy and the analysis of the frequency of use in groups with different ejection fractions of the left ventricle. An assessment of the frequency of vasopressor/inotropic therapy without taking into account the sedation strategy was also carried out. Statistical data processing was carried out on the basis of GraphPad Prism 9.0 software.

Results: In the group receiving propofol sedation (n=95), 83.16 % (n=79) of patients received inotropic/vasopressor therapy, which is 40.72 % of the total number of patients in all 3 groups (n=194). In the group receiving sedation with dexmedetomidine (n=16), 81.25 % (n=13) received supportive inotropic/vasopressor therapy, which is 6.7 % of the total number of patients in all 3 groups (n=194). Patients who were sedated with a combination of these drugs (n=83) received supportive inotropic/vasopressor therapy in 91.57 % (n=76) of cases, which is 39.18 % of the total number of patients in all 3 groups (n=194). (p = 0.2093). When analyzing the frequency of use of inotropic therapy in each LVEF group, regardless of the type of sedation, it was found that the frequency of use depended on the fraction of LVEF emission below 55 % (p=0.0484). When comparing the groups of patients with LVEF ≥ 55 % and LVEF 40 – 30 %, more patients with PV 40 – 30 % received inotropic support (p=0.0299 RR 0.7878 95 % CI 0.6542-0.9528). No difference was found in the frequency of use of inotropic support when comparing LVEF ≥ 55 % and LVEF ≤ 30% (p=0.7474 RR 0.9103 95% CI 0.7255-1.275), PV 55 – 40% and PV 40 – 30 % (p=0.4527 RR – 1.592)

Conclusions: According to the conducted study, in patients in the early postoperative period after cardiac surgery, no influence was found between the strategy of sedation, the output fraction of the left ventricle and the frequency of use of norepinephrine, dobutamine, dopamine or their combination (p=0.2093). But it was found that inotropic/vasopressor therapy was more often needed in patients with LVEF less than 55 % regardless of the sedation strategy. The doses of dobutamine and dopamine were the same in all 3 sedation groups, which can speak in favor of the absence of a difference in the frequency of the syndrome of decreased cardiac output.

During the analysis, it was also found that the doses and frequency of norepinephrine use were higher in the group where sedation was carried out with propofol (p=0.0011), which may indicate that sedation with propofol leads to a higher frequency of hypotension, the correction of which requires higher doses of norepinephrine.

Key words: left ventricular ejection fraction, hemodynamics, norepinephrine, dobutamine and dopamine, reduced cardiac output syndrome, vasoplegia, propofol, dexmedetomidine, sedation.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ПЛЕЧИСТА Є.Е. – дизайн статті, назва роботи; участь в лікуванні пацієнтів, аналіз даних; збір даних, написання статті;
ДУБРОВ С.О. – дизайн статті, науковий інтерес і керівництво роботою, критичний аналіз.