



Posztindukciós fázisban adagolt dexamethason hatása a posztoperatív szövődmények megelőzésére cardialis beavatkozások esetében

Szomorú Ildikó-Pálma¹, Kovács Judit², Vass Katalin¹

¹ Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, orvostanhallgató, ² Szív- és Érsébeszeti Klinika

Efectele administrării dexametazonei în postinducție în prevenirea complicațiilor după intervenții chirurgicale cardiace

Introducere: O mare parte a complicațiilor survenite după intervenții chirurgicale cardiace pot fi atribuite reacției inflamatorii sistemice, cauzată de utilizarea circulației extracorporeale. Corticosteroizii acționează prin intermediul factorului de transcripție nucleară-κB (NF-κB), scăzând cantitatea de mediatori ai inflamației.

Material și metode: Am efectuat un studiu clinic prospectiv la 40 de pacienți supuși unor intervenții chirurgicale cardiace elective (bypass aorto-coronarian, înlocuire de valvă sau combinate), cu utilizarea circulației extracorporeale, 10 dintre aceștia beneficiind de administrare de dexametazonă imediat după inducția anesteziei. Am investigat incidența complicațiilor postoperatorii, în special a celor neurologice și a răspunsului inflamator în funcție de tratamentul antiinflamator primit.

Rezultate: Pacienții la care nu s-a administrat dexametazonă au dezvoltat mai frecvent complicații postoperatorii (66,67% vs 30,00%, $p=0,0486$), iar incidența febrei în perioada imediată după intervenție a fost de asemenea mai mare la aceștia (53,33% vs. 10,00%, $p=0,0177$). Nu am putut să demonstrăm diferențe semnificative în ceea ce privește apariția complicațiilor neurologice, a fibrilației atriale, a necesarului de inotropice sau a duratei internării în terapie intensivă. Concluzii: În urma studiului realizat, putem spune că dexametazona are efecte benefice asupra evoluției după intervenții chirurgicale cardiace, scăzând în special incidența complicațiilor cauzate de răspunsul inflamator sistemic dar nu influențează apariția complicațiilor neurologice și durata internării în terapie intensivă.

Cuvinte cheie: corticosteroizi, dexametazonă, anestezie, chirurgie cardiacă.

Effects of Postinduction Administration of Dexamethasone in Preventing Postcardiac Surgery Complications

Background: Much of the complications occurring after heart surgery can be attributed to systemic inflammatory reaction, caused by the use of extracorporeal circulation. Corticosteroids act through nuclear transcription factor-κB (NF-κB), decreasing the amount of inflammatory mediators.

Material and methods: We performed a prospective clinical study on 40 patients undergoing elective cardiac surgery (coronary artery bypass graft, valve replacement or combination of two) using extracorporeal circulation; 10 of them received dexamethasone immediately after induction of anesthesia. We investigated the incidence of postoperative complications particularly the neurologic complications and inflammatory response, depending on antiinflammatory therapy received.

Results: Patients receiving dexamethasone were less likely to develop complications in the immediately postoperative period (30,00% vs 66,67%, $p=0,0486$) and had a lower incidence of postoperative fever (10,00% vs 53,33%, $p=0,0177$). However, we could not demonstrate statistical differences in the occurrence of neurological complications, new onset atrial fibrillation, inotropic drug requirements or length of stay in the intensive care unit. Conclusions: According to our study, dexamethasone has a positive effect on postoperative outcome after cardiac surgery, particularly reducing the complications attributed to the inflammatory response but does not influence neurological complications or length of stay in intensive care.

Keywords: corticosteroids, dexamethasone, anesthesia, cardiac surgery.

Szomorú Ildikó-Pálma

540180 Marosvásárhely – Târgu Mureș

Str. Siretului 9.

E-mail: szomoruip@gmail.com

A szívsebészeti beavatkozások utáni posztoperatív szövődmények megelőzésére és az intenzív terápiás, valamint a kórházi tartózkodás időtartamának csökkentésére szánt módszerek kifejlesztése megtartotta fontos szerepét a szívsebészeti aneszteziológiai gyakorlatban.

A kortikoszteroidok használatáról a műtéteket követő felépülésben több tanulmány készült, amelyek az endotrachealis intubáció, az intenzív terápiás, valamint a kórházi tartózkodás időtartamát és egyes posztoperatív szövődmények megjelenését igyekeztek felmérni.

A ligandjukat kötött glukokortikoid receptorok fizikailag kölcsönhatásba lépnek az aktivált NF- κ B (nuclear-factor κ B) fehérjével, amelyek a B-sejtek immunoglobulin κ -könnyű lánc szintézisének aktiválása révén kiemelt szerepet játszanak a citokinek szintézisében, felszabadulásában és a gyulladásos mediátorok keletkezésében szereplő enzimek szintézisének aktiválásában. Az aktivált receptorok fehérje-fehérje kölcsönhatással meggátolják a NF- κ B fehérjék aktiváló hatását [7].

A glukokortikoidok immunszuppresszív és gyulladáscsökkentő hatásának biztosítására több párhuzamos mechanizmus is kialakult. Ilyen az NF- κ B gátló I- κ B alegysége szintézisének glukokortikoidok által történő indukciója vagy a lipokortin-fehérjék szintézise, mely csökkenti az arachidonsav megjelenését, ezzel megelőzve az eicosanoidok szintézisét. Ezen hatásokon alapszik a glukokortikoidok késleltetett, de erős gyulladáscsökkentő hatása, mely csökkent folyadék- és sejt exsudatum képződéshez, a keringő makrofágok és immunkompetens sejtek számának csökkenéséhez, valamint a hegyszövet-képződés csökkenéséhez vezet [11].

Intracardialis beavatkozásokat követően, részben a cardiopulmonaris bypass, részben maga a sebészeti beavatkozás következtében növekszik a gyulladásos mediátorok szintje [13], és szisztémás gyulladásos reakció alakul ki, az érfal-permeabilitás csökkenése, az interszticiális ödéma, a leukocitózis mind hozzájárulnak a műtét utáni szövődmények kialakulásához, melyek közül a leggyakoribb a műtét utáni első 3 napban, tehát nem fertőzőes gyulladás következményeként kialakuló szubfebrilitás vagy láz, de gyakran jelenik meg ritmuszavar, hemodinamikai instabilitás [2], valamint többszervi elégtelenség is [12].

Számos kísérlet történt a proinflammatorikus citokinek szintjének és a komplement-aktivációjának csökkentésére szívűműtétek során, szteroidok alkalmazásával, többkevesebb sikerrel [1, 4, 5, 6, 9, 10, 14].

Anyag és módszer

Prospektív összehasonlító klinikai vizsgálatot végeztünk a Marosvásárhelyi Ér- és Szívsebészeti Klinikán 2012 január 12. – február 25. között cardiopulmonaris bypass alkalmazásával intracardialis beavatkozáson átesett betegek körében.

A betegeket két csoportra osztottuk, egyik csoport 0,2-0,5 mg/ttkg Dexamethason-t kapott az anesztézia indukcióját követően, a másik csoport pedig nem. A döntést az aneszteziológus hozta meg, teljesen véletlenszerűen.

A betegek mindegyike 7,5 mg po. midazolam premedikációban részesült a műtétet megelőző este, majd a műtét reggelén. Az anesztézia indukciója és fenntartása propofol+fentanyl vagy midazolam+fentanyl+sevofluran kombinációjával történt. Az izomrelaxációt nem depolarizáló izomrelaxánsokkal értük el (pancuronium 0,1 mg/ttkg vagy rocuronium 0,6 mg/ttkg).

Betegeinket standard szívsebészeti intenzív terápiás protokoll szerint monitoroztuk: 5 elvezetési EKG, invazív és nem invazív vérnyomásmérés, centrális vénás nyomás (CVP) mérés, faringealis és/vagy rectalis hőmérséklet mérése, óránkénti diuresis, pulsoximetria, vérgázanalízis, valamint 20 percenkénti ACT (aktivált alvadási idő) mérésével.

A műtét alatt minden beteg kapott 1-2 g tranexámsavat a fibrinolízis megelőzésére, a cardiopulmonaris bypass pedig normotermiában vagy enyhe hypotermiában végeztük, műtét után aktív melegítést alkalmaztunk. A lélegeztetés műtét alatt kontrollált (IPPV), a műtétet követően az intenzív terápián asszisztált volt (SIMV $\rightarrow$ ASB). Minden beteg részesült antibiotikum-profilaxisban, 1,5 g cefuroxim adagolásával.

Az adatgyűjtést a betegek szívsebészeti, valamint intenzív terápiás kórlapjából végeztük, elsősorban a műtét utáni első 3 napban kialakuló szövődményeket követtük, de figyeltük betegeink posztoperatív felépülését a szívsebészeti osztályon is. Posztoperatív, nem fertőzőes eredetű láznak a műtét utáni első 3 napban mért 38°C feletti hőmérsékletet tekintettük.

A statisztikai feldolgozást GraphPad Softwareben végeztük, a minőségi változók korrelációját egyvégű Fisher-próbával, a folytonos mennyiségi változókat t-próbával végeztük, normál eloszlások esetében. Minden esetben $p=0,05$ vagy annál kisebb értéket tekintettünk statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Összesen 40 beteg felelt meg a tanulmány követelményeinek, 10 beteg részesült dexamethason profilaxisban, 30 pedig nem.

Mindkét csoportban a betegek nagy része férfi volt, 70% a dexamethasonnal kezelt, valamint 60% a nem kezelt csoportban. A két csoport átlagéletkora és a végrehajtott műtét típusa hasonló volt, legtöbb esetben coronaria bypass- vagy billentyűműtét történt, ezek közül leggyakoribb az aorta, valamint a mitralis billentyű cseréje volt, 2 beteg esetében a billentyűműtét mellett aortaív- vagy carotisbeavatkozás is történt (**1. táblázat**). Azon betegeket, akiknél más típusú beavatkozást (pl. septum defektus korrekciós műtétet) hajtottak végre, valamint akiknél nem alkalmaztak cardiopulmonaris bypass eljárást, kizártuk tanulmányunkból.

1. táblázat Életkor, nem és műtét típusa szerinti megoszlás.

	<i>Dexamethasont kapott</i>	<i>Nem kapott</i>
<i>Életkor (átlag ± SD)</i>	64,1 ± 8,23	63,93 ± 8,56
<i>Férfi/nő arány</i>	7/3	18/12
<i>Csak coronaria-bypass műtét</i>	6	8
<i>Csak billentyűműtét</i>	4	16
<i>Coronaria + billentyűműtét</i>	0	4
<i>Billentyű + aorta vagy carotisbeavatkozás</i>	0	2

A miocardium ischaemia és a cardiopulmonaris bypass időtartama nem különbözött szignifikánsan a két csoportban (**2. táblázat**).

2. táblázat Aorta-leszorítás és cardiopulmonaris bypass időtartama.

	<i>Átlag</i>	<i>± SD</i>	<i>p</i>
<i>CPB időtartama (perc)</i>			
<i>Dexamethasont kapott</i>	121,5	33,18	0,413
<i>Nem kapott</i>	104,9	60,14	
<i>Aorta-leszorítás időtartama (perc)</i>			
<i>Dexamethasont kapott</i>	72,2	18,97	0,440
<i>Nem kapott</i>	63,57	33,07	

Szövődmények előfordulása tekintetében statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között, ezek gyakrabban fordultak elő a dexamethasont nem kapott csoportban (66,67%), szemben a dexamethasont kapott csoport 30,00%-os arányával szemben ($p=0,0486$).

Ami az intracardialis beavatkozások esetében gyakran előforduló, és a hosszú távú rehabilitációra különösen hatással bíró, neurológiai szövődményeket illeti [8], noha ezek nagyobb százalékban alakultak ki a dexamethasont nem kapott csoportban (23,00% vs. 10,00%), a különbség nem volt szignifikáns. Nem tudtunk számottevő különbséget kimutatni az intenzív terápiás (ITO) tartózkodás időtartama tekintetében sem, az 5 napnál hosszabb ITO-kezelésre szoruló aránya 26,60%-os volt a dexamethasonnal nem kezelt, illetve 10,00%-os a kezelt csoportban. Posztoperatív ritmuszavar (pitvarfibrilláció) csak a dexamethasont nem kapott csoportban alakult ki 10,00%-ban, hemodinamikai instabilitás és következményes inotropikum-szükséglet egyformán 20,00%-os arányban alakultak ki mindkét csoportban, ugyanez érvényes az egyéb, ritkábban kialakuló szövődményekre is, mint a májdiszfunkció vagy a veseelégtelenség, amelyek 10,00%-os gyakorisággal alakultak ki.

A posztoperatív szakban kialakuló szisztémás gyulladásos reakciót jelző, tehát a beavatkozás utáni első 3 napban kialakuló láz előfordulása szignifikánsan magasabb volt a dexamethasont nem kapott csoportban, 53,30%-os, míg a dexamethasont kapott csoportban csak 10,00%-os volt ($p=0,0177$) (**3. táblázat**).

3. táblázat Posztoperatív morbiditás és mortalitás.

	<i>Dexamethasont kapott</i>	<i>Nem kapott</i>	<i>p</i>
<i>Szövődmény</i>	3	20	0,0486
<i>Gyulladásos szövődmény (műtét utáni első 3 napban mért láz)</i>	1	16	0,0177
<i>Ritmuszavar (pitvarfibrilláció, AV-blokk)</i>	0	3	0,4109
<i>Hemodinamikai (inotropikum-szükséglet)</i>	2	5	0,5723
<i>Egyéb szövődmény (máj-, veseelégtelenség)</i>	1	3	0,7441
<i>5 napnál hosszabb ITO tartózkodás</i>	1	8	0,2664
<i>Elhalálozás</i>	0	2	0,5577

Megbeszélés

Prospektív, összehasonlító klinikai vizsgálatunk azt mutatja, hogy a posztindukciós fázisban adagolt dexamethason elősegíti a posztoperatív szövődmények megelőzését, cardiopulmonaris bypass alkalmazásával elvégzett szív műtétek esetében.

Esetünkben a 0,2-0,5 mg/ttkg-os adag az irodalmi adatokhoz viszonyítva alacsonynak számít [16, 17], mi mégis azért döntöttünk alacsonyabb adagok alkalmazása mellett, mert az utóbbi évek kutatásai igazolták, hogy alacsonyabb dózissal is jó eredményeket lehet elérni, csökkentve ezzel a vércukorszint emelő és az immunosuppressziós mellékhatásokat [3, 15].

A gyulladásos szövődményekre kifejtett szignifikáns hatás várható volt, és ugyanakkor megerősíti a kortikoszteroid-származékok szerepét a szívsebészeti aneszteziológiai gyakorlatban.

Ami a ritmuszavart, a hemodinamikai és egyéb szövődményeket, valamint az elhalálozást illeti, a létező, de statisztikailag nem szignifikáns különbséget tanulmányunk alacsony betegszámával magyarázhatjuk.

Következtetések

Tanulmányunk során a cardiopulmonaris bypass alkalmazásával végzett intracardialis beavatkozások után kialakuló szisztémás gyulladásos reakció – a tüneteket és a posztoperatív kimenetelt vizsgálva – gyakorinak bizonyult (50% feletti arányban fordult elő), ezért különösen fontosnak tartjuk ennek megelőzését.

A betegek neme, életkora és a műtét típusa (billelyűcsere és/vagy coronaria bypass-eljárás) nem különbözött jelentősen, az extracorporealis keringés-, valamint a miocardium ischaemia idejében sem volt szignifikáns eltérés. Ezen feltételek mellett azt tapasztaltuk, hogy a dexamethasonnal kezelt csoportban jóval ritkábban alakultak ki szövődmények, mint a nem kezelt csoportban, ezen belül is a gyulladásos szövődményekre kifejtett hatást találtuk a legjelentősebbnek.

Irodalom

- Andersen L. W., Baek L., Thomsen B. S. et al. – Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery, *J Cardiothorac Anesth*, 1989, 3(5):544–549.
- Barash P. G., Cullen B. F., Stoelting R. K. – *Clinical Anesthesia (Fifth Edition)*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 1900.
- Bourbon A., Vionnet M., Leprince P. et al. – The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(5):932–8.
- Chaney M. A. – Corticosteroids and cardiopulmonary bypass – A review of clinical investigations, *Chest*, 2002, 121(3):921–931.
- Chaney M. A., Durazo-Arvizu R. A., Nikolov M. P. et al. – Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(3):561–569.
- Fillinger M. P., Rassias A. J., Guyre P. M. et al. – Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery, *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002, 16:163–169.
- Fonyó A. – *Az orvosi élettan tankönyve*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006, 838–851.
- Hogue C. W. Jr, Palin C. A., Arrowsmith J. E. – Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: An evidence-based appraisal of current practices, *Anesth Analg*, 2006, 103:21–37.
- Inaba H., Kochi A., Yorozu S. – Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass, *Br J Anaesth*, 1994, 72(3):348–350.
- Jansen N. J., van Oeveren W., van den Broek L. et al. – Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 102(4):515–525.
- Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. – *Basic and Clinical Pharmacology (Eleventh Edition)*, McGraw-Hill, New York, 2009, 681–696.
- Kovács J., Copotou S.M., Azamfirei L. et al – Sokszervi elégtelenség a szívsebészeten, *Orvostudományi Értesítő*, 2009, 82(3):172.
- Sharma M., Ganguly N. K., Chaturvedi G. et al – Release of pro-inflammatory mediators during myocardial ischemia/reperfusion in coronary artery bypass graft surgery, *Mol Cell Biochem*, 2003, 251(1-2):169.
- Whitlock R. P., Chan S., Devoreaux P. J. et al. – Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: A meta-analysis of randomized trials, *Eur Heart J*, 2008, 29(21):2592–2600.
- Whitlock R. P., Young E., Noora J. et al. – Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I, *J Surg Res*, 2006, 132(2):188–94.
- Yared J. P., Starr N. J., Hoffman-Hogg L. et al. – Dexamethasone decreases the incidence of shivering following cardiac surgery. A randomized, double-blind, placebo controlled study, *Anesth Analg*, 1998, 87:795–9.
- Yared J. P., Starr N. J., Torres F. K. et al. – Effects of Single Dose, Postinduction Dexamethasone on Recovery After Cardiac Surgery, *Ann Thorac Surg*, 2000, 69:1420–4.