



A kisadagú dexametazon szisztémás gyulladáscsökkentő hatása a szívsebészetben

Szabó Attila¹, Kovács Judit²

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, egyetemi hallgató

²Szív- és Érbetegségi Klinika, Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, AIT és Sürgősségi Orvoslás Tanszék

Eficiența dexametazonei administrată în doze mici în prevenirea sindromului inflamator sistemic în chirurgia cardiacă

Utilizarea bypassului cardiopulmonar presupune expunerea sângelui la suprafața neendotelizată a circuitului extracorporeal, putând declanșa un răspuns inflamator sistemic, care influențează evoluția postoperatorie a pacienților și crește mortalitatea.

Scopul lucrării noastre este studierea eficienței efectului antiinflamator al dexametazonei în intervențiile chirurgicale cardiace efectuate în bypass cardiopulmonar.

Material și metode. Am efectuat un studiu clinic randomizat la Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu-Mureș. Am inclus în studiu 121 pacienți operați pe cord deschis, 46 pacienți în grupa de control (nu au primit dexametazonă), 45 pacienți au primit 0,3 mg/kg dexametazonă postinducție, 30 pacienți au primit în postinducție și postoperator în primele trei zile. Am analizat intensitatea sindromului inflamator (temperatura corporeală, numărul de leucocite) în funcție de durata bypass-ului cardiopulmonar și cantitatea de dexametazonă, am urmărit nivelul glicemiei și apariția unor acuze gastrice.

Rezultate. Intensitatea sindromului inflamator a fost mai mică la pacienții care au primit dexametazonă, la fel și incidența disfuncțiilor de organe (32,6% în grupa de control vs 11,11% la cei cu o singură doză și 20% la cei care au primit dexametazonă intra-și postoperator), mortalitatea a fost de două ori mai mare în grupa de control. Glicemia a fost de 1,5 ori mai mare în grupele de studiu față de grupa de control, acuze gastrice nu a semnalat nici un pacient.

Concluzii. Dozele mici de dexametazonă au efect favorabil în scăderea sindromului inflamator sistemic și a evoluției postoperatorii, incidența reacțiilor adverse ale glucocorticoizilor a fost mai mică decât cele raportate în literatura de specialitate.

Cuvinte cheie: bypass cardiopulmar, sindrom inflamator sistemic, dexametazona.

The effect of low dose dexamethasone on systemic inflammatory response syndrome developed after cardiac surgery

The use of cardiopulmonary bypass involves exposing blood to the artificial surface of the extracorporeal circuit, which can trigger a systemic inflammatory response that influences post-operative outcome of the patients and increases mortality.

The aim of our work is to study the effectiveness of anti-inflammatory effect of dexamethasone in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Materials and methods. We conducted a randomized clinical trial at Cardiovascular Surgery Targu Mures. We included 121 patients who undergo open heart surgery, 46 patients were in the control group (not receiving dexamethasone), 45 patients received 0,3 mg/kg dexamethasone postinduction, 30 patients received postinduction and in the first three postoperative days. We analyzed the intensity of inflammatory syndrome (temperature, leukocyte count) in function of cardiopulmonary bypass time and the amount of dexamethasone, we followed also the serum glucose level and gastric complaints.

Results. The intensity of the inflammatory response syndrome was lower in patients who had received dexamethasone, as well as the incidence of organ dysfunction (32.6% in control group vs. 11.11% in single dose and 20% in those who had received dexamethasone intra-and postoperative), mortality was twice as high in the control group. Blood glucose was 1,5 times higher in the study group compared to the control group, gastric complaints were not reported in any patient.

Conclusions. Low doses of dexamethasone had a favorable effect in reducing systemic inflammatory response syndrome and the incidence of postoperative adverse reaction of glucocorticoids were lower than those reported in the literature.

Keywords: cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response, dexamethasone.

Szabó Attila

525200 Kovászna – Covasna

str. Nagy Állomás 12.

E-mail: attila075@yahoo.com

A szívsebészeti műtétek legnagyobb része cardiopulmonális bypass (CPB) alkalmazását követeli meg. A szív-tüdő pumpa napjainkban már rutinszerű használatra a megkérdőjelezhetetlen előnyök mellett azonban a szervezetben bonyolult és részben máig tisztázatlan mechanizmusú élettani folyamatok sorát indítja be, melyek egyes szervek, szervrendszerek vagy a szervezet egészének különböző fokú károsodásához vezethetnek. Fiziológiai körülmények között a vér alakos elemei és proteinjei az ereket bélelő endotheliummal érintkeznek, ahol az endothel sejtek komplex protektív funkciója megakadályozza a gyulladásos és véralvadási folyamatok aktiválódását. Az extrakorporális keringés során viszont a vér alkotóelemei kölcsönhatásba kerülnek részben a szív-tüdő motor műanyag csöveinek és tartályainak felületével. A testidegen felszínnel történő kontaktus a szervezet egészét érintő védekező immunfolyamatot indít el [3, 5, 13]. Ehhez társul a CPB alkalmazásával szükségszerűen együtt járó szervi/ szöveti hipoperfúzió (az oxigénszükséglet és a rendelkezésre álló oxigénkínálat egyensúlyának felborulása a nem ideális perctérfogat és vérnyomás miatt) és az azt követő reperfúzió, mely során a keringésből átmenetileg kirekesztett szív keringése visszaáll. A műtét során elszenvedett mechanikai stimulusok és a beavatkozás következtében fellépő endotoxaemia is különböző utakon, de azonos irányban hatva szintén a szervezet védekező folyamatait hozzák működésbe [1, 8, 12, 26]. A humorális és celluláris folyamatok aktiválódása klinikailag is manifesztálódó tünetcsoport, a szisztémás gyulladásos válasz-szindróma (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS) megjelenését eredményezheti. A SIRS által leggyakrabban érintett szervek a szív, tüdő és a vese, melyek károsodása nagymértékben felelőssé tehető a korai posztoperatív morbiditás-mortalitás növekedéséért [9, 15, 16, 25]. A SIRS összetett klinikai képét az érintett szerv vagy szervek mérhető funkciózavarai uralják. Ilyenek a korai posztoperatív szakban a vérnyomás és a szisztémás vaszkuláris ellenállás (SVR), a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR), illetve a tüdő compliance csökkenése és a vér oxigenizációjának romlása, valamint a vizeletelválasztás akut zavara [2, 10, 23, 24].

Célkitűzés

A szív-műtétek során aktiválódó gyulladásos reakció csökkentésére 1 milligramm/kilogramm dexametazont javasolnak az irodalmi adatok [4]. Ezen mennyiséggel

jelentősen csökkenthető a SIRS és a posztoperatív szövőd-mények száma és súlyossága, viszont jelentkezhetnek a dexametazon mellékhatásai, a magas vércukorszint, gyomorpanaszok. Célkitűzésünk volt megvizsgálni a kisebb adagban alkalmazott dexametazon gyulladáscsökkentő hatását és ezen adag mellékhatásainak gyakoriságát.

Anyag és módszer

Prospektív klinikai randomizált vizsgálatot végeztünk a Marosvásárhelyi Szív- és Érsebészeti Klinikán a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Etikai Bizottságának jóváhagyása után. 121 programált, nyitott szív-műtéten átesett beteget vizsgáltunk, a betegeket 3 csoportra osztottuk: 46 beteg tartozik a kontroll-csoportba, ők nem kaptak dexametazont, 45 beteg (1. tanulmányi csoport) részesült csak posztindukcióban adott dexametazon profilaxisban (0,3 mg/kg), és 30 beteg (2. tanulmányi csoport) kapott 0,3 mg/kg dexametazont közvetlenül a műtét előtt, valamint az első két posztoperatív nap csökkenő adagban (műtét napján 0,3 mg/kg, 1. posztoperatív nap 0,2 mg/kg és a 2. posztoperatív nap 0,1 mg/kg-t, a harmadik nap leállítottuk a gyulladáscsökkentő kezelést). Kizártuk a tanulmányból mindazon betegeket, akiknél a kórelőzményben diabetes mellitus szerepelt vagy krónikus kortikoszteroid kezelést kaptak. Vizsgáltuk a szisztémás gyulladásos reakció intenzitását a miokardiális ischemia, cardiopulmonális bypass hossza függvényében, valamint követtük a műtét utáni vércukorszintet, gyomorpanaszok és egyéb szövőd-mények megjelenését. A szisztémás gyulladásos válaszreakció diagnosztizálásához az alábbi kritériumokból legalább kettő jelen kell legyen: 1. testhőmérséklet $> 38^{\circ}\text{C}$ vagy $< 36^{\circ}\text{C}$, 2. pulzusszám $> 90/\text{perc}$, 3. légzésszám $> 24/\text{perc}$ (vagy a paCO_2 32 Hgmm alatt), 4. fehérvérsejtszám $> 12\,000$ leukocita/ mm^3 vagy $< 4\,000$ leukocita/ mm^3 , vagy 10%-nál több éretlen alak a kenetben [14]. Dolgozatunkban a testhőmérséklet és a fehérvérsejtszám alapján állítottuk fel a diagnózist, mivel szív-műtétek után a szívfrekvenciát befolyásolhatják az inotropikumok, és a légzésszámot sem követhetjük, mert a betegeket mesterségesen lélegeztetik az első 24-48 órában. A betegek adatait Excel táblázatba vezettük be, és a Graph Pad Prism 5 program segítségével dolgoztuk fel. A kapott értékeket $\pm$ SD-val adtuk meg. A csoportok közötti korreláció megállapításához t teszt-et használtunk, szignifikáns eltérésnek tekintettük ha $p < 0,05$.

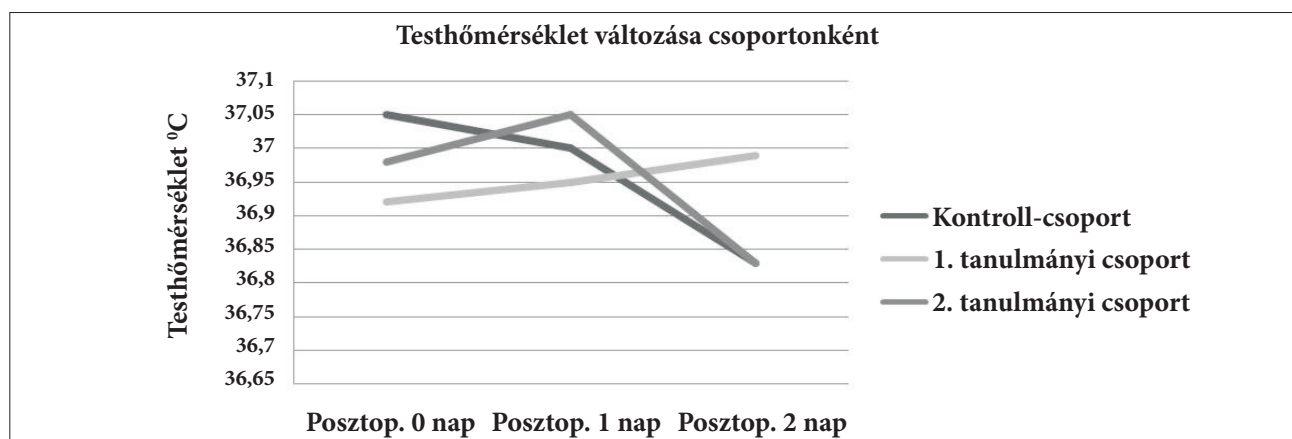
Eredmények

A csoportok között nem volt szignifikáns különbség, ami az életkort és műtési időket illeti (**1. táblázat**). A leggyakrabban végzett műtét a billentyűcsere (43 betegnél) és a coronaria revaszkularizáció (39 beteg esetén) volt, ezenkívül 39 esetben más típusú műtétet végeztek (coronaria revaszkularizáció + billentyűcsere, billentyűcsere + aorta ascendens csere, pitvari szeptumdefektus zárása).

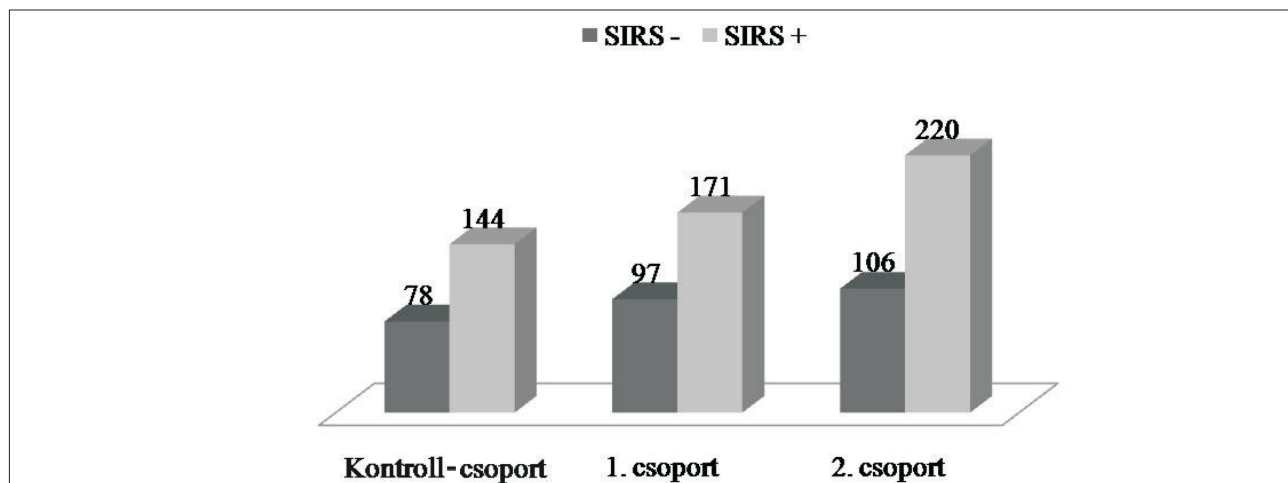
1. táblázat A kontroll- és tanulmányi csoportokba tartozó páciensek nembeli eloszlása, átlagéletkora és a műtési idők.

Jellemzők	kontroll csoport	1. csoport	2. csoport	p
Betegszám	46	45	30	
Nem (nő/férfi)	10/36	17/28	10/20	
Átlagéletkor	60,33 ± 9,506	58,62 ± 11,9	58,87 ± 10,17	0,7070
Miokardiális ischemia időtartama	65,93 ± 29,73	61,24 ± 30,94	74,33 ± 35,6	0,2181
Cardiopulmonális bypass időtartama	103,5 ± 37,27	99,58 ± 33,27	114,1 ± 51,05	0,2968

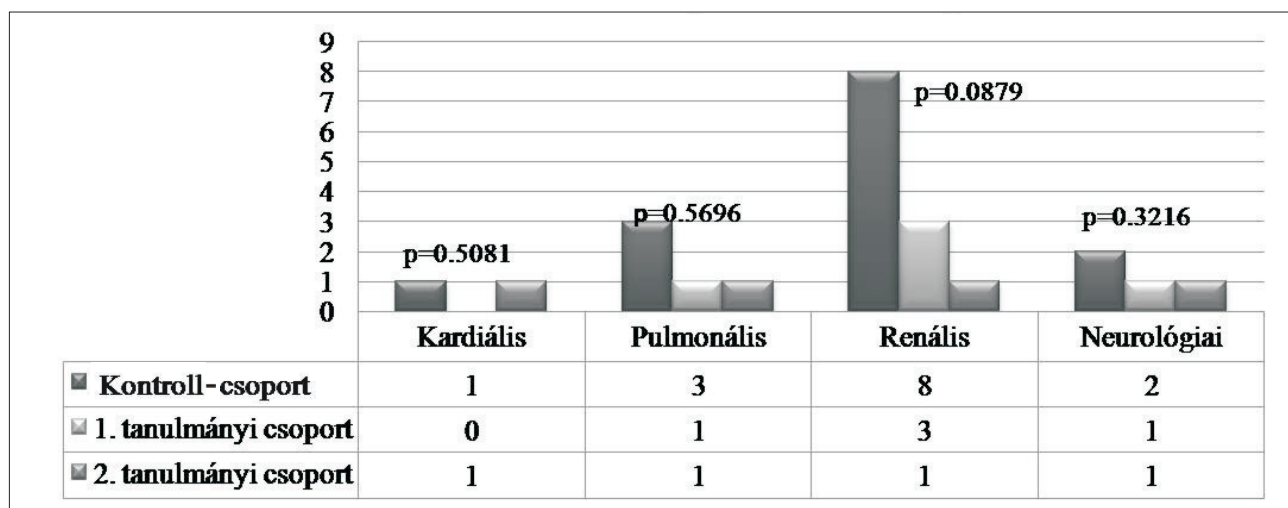
A kontroll-csoportban 3 betegnél találtunk a posztoperatív időszakban kifejezett szisztémás gyulladásos válaszreakciót, az 1. tanulmányi csoportban 2 betegnél lépett fel, míg a 2. tanulmányi csoportban egy páciensnél fordult elő. A gyulladásos folyamatok intenzitása alacsonyabb volt a dexametazonot kapott betegeknél, amit a műtét napján jelentkező alacsonyabb testhőmérséklettel tudunk bizonyítani (**1. ábra**), így nem teljesülnek a szisztémás gyulladásos reakcióhoz szükséges kritériumok. Érdekes, hogy a dexametazon csoportokban az átlag testhőmérséklet magasabb volt a műtét utáni 1. és 2. nap. Elemeztük a cardiopulmonális bypass hossza és a szisztémás gyulladás megjelenése közötti összefüggést az egyes csoportokban. A gyulladásos válaszreakció hosszabb extrakorporális keringés után jelentkezett a dexametazonot kapott betegeknél ($p < 0,0001$) (**2. ábra**). A gyulladás okozta szervi szövődmények gyakrabban fordultak elő a kontroll-csoportban (32,6% kontroll-csoport vs 11,1% 1. tanulmányi csoport vs 20% 2. tanulmányi csoport), amit az erősebb gyulladásos reakcióval magyarázhatunk (**3. ábra**). A mortalitás is nagyobb volt a kontroll-csoportban (4,3% vs 0 az 1. csoportban, illetve 0,33% a 2. csoportban). Ami a dexametazon gyakori mellékhatásait illeti, megfigyeltük, hogy a vércukorszint a tanulmányi csoportokban 1,5-ször volt magasabb, mint a kontroll-csoportban (**4. ábra**), gyomorpanasz egy betegnél sem fordult elő.



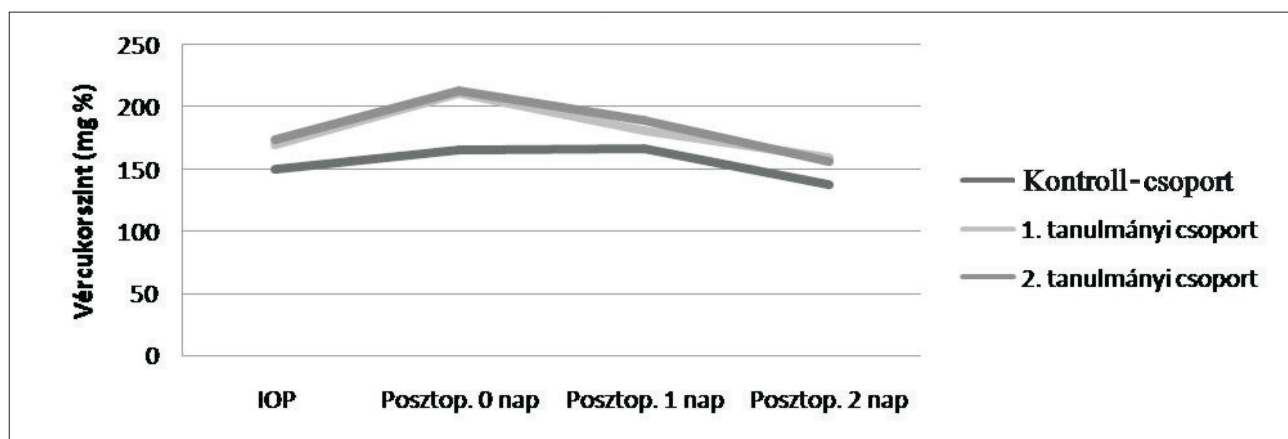
1. ábra Az átlag testhőmérséklet az első posztoperatív napokban.



2. ábra A cardiopulmonalis bypass hossza és a szisztémás gyulladás közötti összefüggés csoportonként.



3. ábra A szervi diszfunkciók csoportonkénti eloszlása.



4. ábra A vércukorszint változása a posztoperatív időszakban.

Megbeszélés

A hosszú évtizedek óta intenzíven folyó, kiterjedt kutatások ellenére a nyitott szív-műtéteknél fél évszázada alkalmazott cardiopulmonális bypass technika mellékhatásaként fellépő szisztémás gyulladásos válasz-szindróma (SIRS) celluláris és molekuláris alapjai napjainkban sem kellően tisztázottak.

Számos közlemény támasztja alá a gyulladásos folyamatokban felszabaduló cytokineknek a lokális és szisztémás gyulladásokban, ezen belül is a szepszisben és az akut tüdőkárosodásban betöltött jelentőségét, más tanulmányok szív-műtétek során mutatták ki a pro-inflammatorikus cytokinek plazmaszintjének növekedését a kísérő szisztémás gyulladásos válasz megjelenésekor [7, 19]. A gyulladásos válaszreakció viszont a sebészeti beavatkozás által okozott stresszel és szövetszéteséssel is összefüggésben van, tehát a reakció kiváltásában nemcsak az extrakorporális keringésnek van szerepe [6, 22]. A gyulladásos mediátorok által elindított folyamatok befolyásolják a szervek működését, diszfunkciót, elégtelenséget okozhatnak. A tanulmányok ezen válaszreakciók felkutatása és megértése felé irányulnak [18].

A gyulladásos válaszreakció csökkentésére a vezető szívsebészeteken 1 mg/kg dexametazont alkalmaznak, amit a beteg közvetlenül a műtét megkezdése előtt kap. A világirodalom adatai alapján ezen adag hatékonyan csökkenti a posztoperatív gyulladásos folyamatot, viszont gyakori a hiperglikémia [11, 17] és a gyomorpanaszok társulása, kisebb arányban (0,6%) előfordulhat gyomorvérzés is [11].

Tanulmányunkban a jóval kisebb adagban adott dexametazon bár nem gátolta meg teljesen a gyulladásos válaszreakció megjelenését, csökkentette annak intenzitását és ennek következtében a gyulladás okozta szervi szövődmények számát is.

A glukokortikoidok alkalmazásának következménye egész sor szisztémás mellékhatás kialakulása, ezek közül a hiperglikémia és a gyomorpanaszok már korán jelentkeznek, ezért a posztoperatív időszakban könnyebben követhetők. A nem megfelelően kezelt és hosszú ideig fennálló hiperglikémia műtét után elősegítheti fertőzések kialakulását, tehát ronthatja a beteg prognózisát. A perioperatív stressz természetesen szintén megemeli a vércukorszintet, ez tanulmányunk hátránya, de feltételeztük, hogy a műtéti stressz minden páciensnél egyformán erős volt, mivel minden

esetben a behatolás sternotomián keresztül történt, és a műtéteket cardiopulmonális bypass-ban végezték. Tanulmányunkban a vércukorszint emelkedése nyilvánvaló volt azon betegeknél, akik dexametazont kaptak, viszont nem találtunk jelentős eltérést a dexametazon összadagja és a hiperglikémia között.

A gyomornyálkahártya-sérülés okozta gyomorpanaszok és gyomorvérzés viszonylag gyakori szövődménye a kortikoszteroidokkal történő kezelésnek [11], de tanulmányunkban ilyen panaszok nem fordultak elő, valószínűleg a kis dózisok és a rövid időtartamú kezelés miatt [20, 21].

Következtetés

A kisadagú dexametazon profilaktikus adása kedvező hatással van a szisztémás gyulladásos reakcióra, kedvezően befolyásolja a posztoperatív kimenetelt, viszont a szteroidok által okozott szövődmények incidenciája alacsonyabb volt a szakirodalmi adatokhoz viszonyítva.

Irodalom

1. Andersen LW., Baek L., Degn H. et al. – Presence of circulating endotoxins during cardiac operations, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, 93:115-19.
2. Asimakopoulos G. – Mechanisms of the systemic inflammatory response, *Perfusion*, 1999 Jul, 14(4):269-77.
3. Asimakopoulos G., Smith PLC., Ratnatunga CP. et al. – Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass, *Ann Thorac Surg*, 1999, 68:1107–1115.
4. Aurora M. Morariu, Berthus G. Loef, Leon P. H. J. Aarts et al. – Dexamethasone: Benefit and Prejudice for Patients Undergoing On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Study on Myocardial, Pulmonary, Renal, Intestinal, and Hepatic Injury, *Chest*, 2005, 128(4):2677-2687.
5. Boyle EM., Pohlman TH., Johnson MC. et al. – The systemic inflammatory response, *Ann Thorac Surg*, 1997, 64:S31–S37.
6. Butler J, Rocker GM, Westaby S. – Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, *Ann Thorac Surg*, 1993, 55:552-9.
7. El Azab SR., P.M. J. Rosseel, J. J. de Lange et al. – Dexamethasone decreases the pro- to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery, *Br J Anaest*, 2002, 88: 496-501.
8. Gillinov AM., Bator JM., Zehr KJ. et al. – Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators, *Ann Thorac Surg*, 1993, 56:847-53.
9. Hearse DJ. – Ischemia, reperfusion, and the determinants of tissue injury, *Cardiovasc Drugs Ther*, 1990 Aug, 4 Suppl 4:767-76.
10. Hirai S. – Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass, *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2003 Dec, 9(6):365-70.

11. Jan M. Dieleman, Arno P. Nierich, Peter M. Rosseel et al. – Intraoperative High-Dose Dexamethasone for Cardiac Surgery A Randomized Controlled Trial, *JAMA*, 2012, 308(17):1761-1767.
12. Kirklin JK., Blackstone EH., Kirklin JW. – Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects, *Blood Purif*, 1987, 5:168-78.
13. Kirklin JK., Westaby S., Blackstone EH. et al. – Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983 Dec, 86(6):845-857.
14. Ludwig E. – A szepszis mint új kórkép, *LAM*, 2004, 14(12):827-32.
15. Mangano CM., Diamondstone LS., Ramsay JG. et al. – Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group, *Ann Intern Med*, 1998 Feb 1, 128(3):194-203.
16. Massoudy P., Zahler S., Becker BF. et al. – Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass, *Chest*, 2001 Jan, 119(1):31-6.
17. Mathijs Vogelzang, Miriam Hoekstra, José T Drost et al. – The impact of a reduced dose of dexamethasone on glucose control after coronary artery bypass surgery, *Cardiovascular Diabetology*, 2007, 6:39.
18. Morariu AM, Loef BG, Aarts LP et al. – Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury, *Chest*, 2005 Oct, 128(4):2677-87.
19. Mukul Chandra Kapoor. – Inflammatory Response to Cardiac Surgery and Strategies to Overcome it, *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 2004, 7: 113–128.
20. Ohri SK. – Systemic inflammatory response and the splanchnic bed in cardiopulmonary bypass, *Perfusion*, 1996, 11:200-12.
21. Ohri SK., Velissaris T. – Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery, *Perfusion*, 2006 Jul, 21(4):215-23.
22. Roland Prondzinsky, Axel Knüpfer, Harald Loppnow et al. – Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129:760-766.
23. Royston D. – Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass, *Perfusion*, 1996 May, 11(3):177-89.
24. Royston D. – The inflammatory response and extracorporeal circulation, *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997 May, 11(3):341-54.
25. Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ. et al. – The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability, *Chest*, 1995 Sep, 108(3):718-24.
26. Welbourn CH., Goldman G., Paterson IS. et al. – Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: central role of the neutrophil, *Br J Surg*, 1991, 78:651-55.