

اثرات بالینی افزودن ان-استیل سیستین به محلول کاردیو پلژیک بر روی حفاظت قلب در

جراحی بای پاس عروق کرونری به کمک پمپ قلبی-ریوی

دکتر امید آقداودی^{۱*} و دکتر فریناز فتاحی^۲

خلاصه

مقدمه: در جراحی پیوند عروق کرونر به کمک پمپ قلبی-ریوی اقدام به ایست قلبی می‌شود. در این میان نقش محلول کاردیو پلژیک که منجر به ایست قلبی می‌شود، از نظر حفاظت قلب اهمیت ویژه دارد. در مطالعه حاضر تأثیرات بالینی افزودن ان-استیل سیستین به محلول کاردیو پلژیک در بهبود حفاظت قلب بررسی گردیده است. روش: در یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور، تعداد هفتاد بیمار کاندید جراحی بای پاس عروق کرونر مراجعه کننده به بیمارستان شهید چمران در سال ۱۳۸۶، انتخاب و تحت آماده سازی، بیهوشی و جراحی با شرایط مشابه قرار گرفتند. بیماران بطور تصادفی به ۲ گروه مورد و شاهد تقسیم شده و پس از شروع بای پاس قلبی-ریوی و در زمان استفاده از محلول کاردیو پلژیک، در گروه مورد به محلول کاردیو پلژیک ان-استیل سیستین با دوز ۵۰ mg/kg و در گروه شاهد حجم معادل از نرمال سالین اضافه شد. فراوانی نیاز به شوک و ضربان ساز، پیدایش آریتمی و نیاز به داروهای اینوتروپ حین و پس از جراحی و همچنین مقدار کسر تخلیه قبل و پنج روز پس از عمل و مدت زمان بستری در آی سی یو و بیمارستان و مدت زمان بین برداشتن کلامپ آئورت و شروع ریتم گرفتن قلب در دو گروه بررسی و با یکدیگر مقایسه شد.

یافته‌ها: از نظر خصوصیات دموگرافیک میانگین مدت زمان پمپ، زمان کلامپ آئورت و کسر تخلیه قبل از جراحی تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. همچنین از نظر زمان بین برداشتن کلامپ آئورت و شروع ریتم گرفتن قلب و نیاز به شوک بعد از برداشتن کلامپ آئورت و نیاز به ضربان ساز قلبی، نیاز به اینوتروپ پس از عمل جراحی و میانگین زمان بستری در آی سی یو و بیمارستان بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($P > 0.05$) اما فراوانی بروز آریتمی حین و پس از جراحی (۵/۷ درصد در مقابل ۲۲/۹ درصد)، نیاز به اینوتروپ حین جراحی (۱۴/۳ درصد در مقابل ۳۴/۳ درصد) و میانگین کسر تخلیه بعد از عمل (۵۱/۴ درصد در مقابل ۴۵ درصد) و میانگین تغییرات کسر تخلیه پس از عمل به وضوح در گروه مورد و شاهد با یکدیگر متفاوت بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: استفاده از ان-استیل سیستین در محلول کاردیو پلژیک از نظر بالینی باعث اثرات مفید چون کاهش بروز برخی از عوارض جراحی قلب و بهبود کسر تخلیه پس از عمل می‌گردد.
کلید واژه‌ها: جراحی بای پاس عروق کرونر قلب، ان-استیل سیستین، کاردیو پلژیک

۱- استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان ۲- پزشک عمومی

* نویسنده مسؤل، آدرس: دفتر گروه بیهوشی، بیمارستان الزهراء اصفهان • آدرس پست الکترونیک: aghadavoudi@med.mui.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۷/۲۳ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۱۲/۱۶ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱/۲۲

مقدمه

امروزه جراحی بای پس عروق کرونر (Coronary artery bypass graft: CABG) به کمک بای پاس قلبی-ریوی (Cardiopulmonary bypass: CPB) از روش‌های مرسوم درمانی در انسداد و نارسایی عروق کرونری است. ایسکمی میوکارد ایجاد شده در اغلب موارد منجر به عارضه‌دار شدن این جراحی می‌گردد. چرا که ایسکمی و پرفیوژن مجدد منجر به آسیب میوسیت‌های قلبی و سلول‌های اندوتلیال عروق کرونر می‌شود که علت آن ایجاد رادیکال‌های آزاد در خلال پرفیوژن مجدد بافتی است (۱،۲). تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد باعث ایجاد آسیب‌های ماکرومولکولار و پراکسیداسیون چربی‌ها و تخریب بافتی می‌شود (۳) که ناشی از تغییر در نفوذپذیری غشای سلول و تغییر در آرایش پروتئین‌های غشاء در نتیجه آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد است.

در جراحی پیوند عروق کرونر به کمک پمپ قلبی-ریوی اقدام به ایست قلبی می‌شود. در این میان نقش محلول کاردیوپلژیک که منجر به ایست قلبی می‌شود از نظر حفاظت میوکارد اهمیت ویژه دارد به این معنی که با یک حفاظت ایده‌ال می‌توان پس از اتمام بای پاس قلبی-ریوی به کارکرد دوباره قلبی با شرایط مطلوب بازگشت نمود (۴،۵).

نوع محلول کاردیوپلژیک و ترکیبات داخل آن نقش مهمی در حفاظت قلب دارد که در تحقیقات قلبی از انواع مختلف این محلول مثل کریستالوئید یا محلول خونی، L-ARGINASE و غیره استفاده شده است (۴،۵). هم‌چنین مطالعات قلبی نشان داده که افزودن فاکتورهای مهارکننده رادیکال‌های آزاد اکسیژن به محلول اولیه پمپ قلبی-ریوی (CPB PRIME) یا محلول کاردیوپلژیک منجر به بهبود عملکرد قلبی می‌گردد (۶).

ان-استیل سیستین یک تیول با زنجیره‌های جانبی با وزن مولکولی کم است که دارای خواص آنتی‌اکسیدان (با حفظ ذخایر گلوکوتاتیون سلولی) بوده باعث بهبود میکروسیرکولاسیون و مهار تجمع نوتروفیل‌ها نیز

می‌گردد (۷-۹).

تاکنون تنها در چند مطالعه محدود نقش افزودن ان-استیل سیستین به محلول کاردیوپلژیک بررسی شده است که در مورد نتیجه آن اتفاق نظری وجود ندارد (۸-۱۲). با توجه به این که محلول کاردیوپلژیک غنی شده با ان-استیل سیستین می‌تواند با مکانیسم کاهش آسیب رپرفیوژن و پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش عوارض ایسکمی نقش مؤثری در کاهش عوارض حین و پس از عمل و بهبود کار قلب داشته باشد و در مطالعات قلبی فقط از نظر آنزیمی اثر ان-استیل سیستین بررسی شده، برآن شدیم که در یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی با افزودن ان-استیل سیستین به محلول کاردیوپلژیک تأثیرات احتمالی بالینی آن را در بهبود حفاظت قلب بررسی کنیم.

روش بررسی

این تحقیق یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سویه کور و تصادفی (randomized) بوده که در آن تعداد ۷۰ بیمار ۳۵ تا ۷۰ ساله کاندید جراحی بای پاس عروق کرونر مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید چمران در سال ۱۳۸۶ به روش غیر احتمالی آسان وارد مطالعه شدند. آنها فاقد هر گونه اختلال شدید متابولیک، اندوکراین، نورولوژیک، دیابت ملیتوس و نارسایی قلبی ($EF \leq 35$) بوده و نیاز به عمل جراحی دیگری نداشتند. شرایط خروج از مطالعه عبارت بود از: نیاز به بالون پمپ داخل آئورتی، به هرعلتی که بیمار از پمپ خارج نشود و یا در اطاق عمل فوت نماید. پس از اخذ مجوز از معاونت پژوهشی دانشگاه شرایط مطالعه برای بیماران شرح داده شده و رضایت نامه کتبی اخذ می‌شد.

حجم نمونه بر اساس در نظر گرفتن فرمول $n = (Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2 * p(1-p) / d^2$ و $\alpha = 0.05$ ، $\beta = 0.20$ ، $d = 0.25$ شامل ۲ گروه ۳۲ تایی محاسبه گردید که برای در نظر گرفتن موارد احتمالی خروج از مطالعه در هر گروه ۳۵ نفر بررسی شدند.

روش اجرا به این صورت بود که کلیه بیماران پس از

میلی متر جیوه استفاده شد. در برخورد با گازهای خون شریانی، وضعیت α -stat پیش گرفته شد. گرم کردن بیمار تا ۳۷ درجه، قبل از خارج شدن از پمپ صورت گرفت. خارج شدن از پمپ، در صورت نیاز توسط داروی اینوتروپ حمایت گردید.

در مطالعه فعلی آریتمی‌های مورد بررسی شامل PAC, PVC, AF, VF, VT و بلوک‌های قلبی درجه ۲ به بالا بود. اینوتروپ پس از جداسازی بیمار از پمپ در صورت وجود فشار خون سیستولی کمتر یا مساوی ۹۰ میلی متر جیوه بلافاصله پس از اتمام CPB تجویز می‌شد که شامل آدرنالین با دوز آغازین ۰/۱ mg/kg/min بود و در صورت نیاز افزایش می‌یافت تا فشار خون به بالای ۹۰ میلی متر جیوه برسد و پس از جراحی هم در I.C.U در صورت نیاز ادامه پیدا می‌کرد.

شوک در موارد بروز VT, VF پس از برداشتن کلامپ آئورت و دستگاه ضربان‌ساز قلبی در صورت وجود بلوک‌های درجه دو و سه و ضربان قلب کمتر از ۶۰ ضربه در دقیقه استفاده شد.

برای جمع‌آوری اطلاعات فوق از چک لیست استفاده شد. در کلیه مراحل جمع‌آوری اطلاعات، محقق و تیم جراحی و هم‌چنین بیمار از دریافت یا عدم دریافت آن-استیل سیستین حین عمل جراحی اطلاع نداشتند. اطلاعات موجود در فرم توسط نرم افزار آماری SPSS.11.5 بررسی و تجزیه و تحلیل شد. در این بررسی از آزمون‌های آماری t-test و t-paired و k^2 و Mann Whitney و آزمون دقیق فیشر استفاده شد و $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار فرض گردید.

نتایج

خصوصیات دموگرافیک بیماران، میانگین مدت زمان پمپ، زمان کلامپ آئورت و زمان بین برداشتن کلامپ آئورت و شروع ریتم گرفتن قلب، میانگین مدت زمان بستری در آی‌سی‌یو و بیمارستان و میانگین کسر تخلیه قبل و پنج روز پس از جراحی در دو گروه و تغییر میانگین کسر تخلیه هر گروه در جدول ۱ آمده است.

ورود به مطالعه، با شرایط مشابه تحت پره مدیکاسیون قبل از عمل با ۱۰ mg مورفین و ۲۵ mg پرومتازین عضلانی و القای بیهوشی با تیوپنتال سدیم با دوز ۵ mg/kg، پانکرونیوم با دوز ۱ mg/kg، فنتانیل با دوز ۴ μg/kg و ۱/۵ mg/kg لیدوکائین وریدی قرار گرفتند. ادامه بیهوشی توسط تجویز ایزوفلوران با دوز ۱/۵-۰/۵ MAC و اکسیژن ۱۰۰٪ انجام شد. بیماران با استفاده از ارقام تصادفی به دست آمده از نرم‌افزار random allocation به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند و پس از شروع بای‌پس قلبی - ریوی و در زمان استفاده از محلول کاردیوپلژی یک جهت ایست قلبی، در گروه مورد به محلول کاردیوپلژی یک ۵۰ mg/kg آن-استیل سیستین (Parvolex®، انگلستان) و در گروه شاهد حجم معادل از نرمال سالین توسط متخصص بیهوشی اضافه شد و هم‌زمان در فرم جمع‌آوری اطلاعات، بیمار در یکی از دو گروه A یا B (بر اساس دریافت یا عدم دریافت آن-استیل سیستین) توسط متخصص بیهوشی علامت زده می‌شد. پس از اتمام CPB، مدت زمان بین برداشتن کلامپ آئورت و شروع ریتم گرفتن قلب، فراوانی نیاز به شوک و دستگاه ضربان‌ساز (pacemaker) و فراوانی پیدایش آریتمی و نیاز به داروهای اینوتروپ پس از جداسازی بیمار از پمپ قلبی-ریوی و ۲۴ ساعت پس از جراحی در I.C.U و هم‌چنین مقدار کسر تخلیه (EF) پنج روز پس از عمل و مدت زمان بستری در I.C.U و بیمارستان در دو گروه بررسی و با یکدیگر مقایسه شدند.

از نظر سیستم CPB در مورد کلیه بیماران، دهلیز راست قلب به وسیله یک کانول دو مرحله‌ای کانوله گردید. کانول شریانی در آئورت صعودی قرار گرفت و بطن چپ از طریق ریشه آئورت تخلیه (Vent) شد. کلیه بیماران تا دمای ۳۰- درجه سرد شده (هیپوترمی متوسط) و در تمام موارد از اکسیژناتور (Affinity, Medtronic, USA) و محلول کریستالوئید اولیه (prime) شامل ۱ لیتر رینگر لاکتات و ۵۰۰ سی‌سی هماکسل و ۶۰ گرم مانیتول برای همه بیماران استفاده گردید. در حین CPB از فلوی مداوم ۲/۴-۲/۸ L/min/m² به منظور حفظ فشار پرفوزیون ۵۰ تا ۷۰

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک و مشخصات حین و پس از عمل در بیماران دو گروه

مقدار P	شاهد	مورد	گروه	متغیر
۰/۸۶	۷ (۲۰٪)	۹ (۲۵/۷)	زن	جنس
	۲۸ (۸۰٪)	۲۶ (۷۴/۳)	مرد	
۰/۶۸	۵۶/۱ ± ۶/۴	۵۵/۲ ± ۶/۱		سن (سال)
۰/۶۱	۷۴/۱ ± ۶/۹	۷۵/۴۱ ± ۷/۲		وزن (کیلوگرم)
۰/۴۱	۱۶۶ ± ۷/۹	۱۶۴/۲ ± ۸/۴		قد (سانتی متر)
۰/۲۳	۲۶/۷ ± ۳/۲	۲۷/۷ ± ۳/۸		شاخص توده بدنی (kg/m ²)
۰/۵۶	۹۰/۲ ± ۲۱/۶	۸۸/۱ ± ۱۷/۹		مدت زمان پمپ (دقیقه)
۰/۴۷	۵۴/۸ ± ۱۳/۲	۵۲/۶ ± ۱۱/۱		مدت زمان کلامپ آئورت (دقیقه)
۰/۳۸	۲/۱۵ ± ۱/۰۸	۲/۵۴ ± ۲/۳		مدت زمان بین برداشتن کلامپ آئورت و شروع ریتم گرفتن قلب (دقیقه)
۰/۵۶	۴۹/۳ ± ۵/۶	۴۸/۶ ± ۴		آی سی یو (ساعت)
۰/۲۷	۱۰/۳ ± ۱/۸۴	۹/۸ ± ۱/۶۱		مدت زمان بستری بیمارستان (روز)
۰/۱۷	۴۷/۲۸ ± ۹/۱	۵۰/۵ ± ۸/۲		کسر تخلیه (EF) قبل از جراحی (٪)
۰/۰۱۳	۴۵ ± ۱۰	۵۱/۴ ± ۸		کسر تخلیه (EF) پنج روز پس از جراحی (٪)*
۰/۰۱	-۲/۲۸ ± ۱/۲۳	۰/۸۸ ± ۰/۸۵		تغییر میانگین کسر تخلیه قبل و پس از جراحی (٪)*

مقادیر به شکل میانگین ± انحراف معیار و یا فراوانی (درصد) بیان شده اند.

*اختلاف معنی دار (P < ۰/۰۵)

جدول ۲: فراوانی مطلق (نسبی) آریتمی و نیاز به شوک، ضربان ساز و داروی اینوتروپ در حوالی عمل در بیماران دو گروه

مقدار P	پس از جداسازی بیمار از پمپ قلبی - ریوی							گروه
	در زمان بستری در I.C.U							
	اینوتروپ	ضربان ساز	شوگ	آریتمی*	اینوتروپ*	ضربان ساز	شوگ	آریتمی*
۶	۰	۰	۷	۵	۲	۳	۲	مورد
(٪۱۷/۵)			(۲۰٪)	(٪۱۴/۳)	(٪۵/۷)	(٪۸/۶)	(٪۵/۷)	
۱۳	۱	۰	۱۵	۱۲	۳	۷	۸	شاهد
(٪۳۷/۵)	(٪۲/۹)		(٪۴۲/۱)	(٪۳۴/۳)	(٪۸/۶)	(٪۲۰)	(٪۲۲/۹)	
۰/۱	۰/۵۴	۰/۹۹	۰/۰۳۵	۰/۰۴	۰/۵۶	۰/۱۵	۰/۰۴	مقدار P

مقادیر به شکل فراوانی (درصد) بیان شده اند.

*اختلاف معنی دار (P < ۰/۰۵)

میانگین مدت زمان بستری در آی سی یو و بیمارستان و میانگین کسر تخلیه قبل از عمل وجود ندارد (P > ۰/۰۵). لیکن میانگین کسر تخلیه پنج روز پس از جراحی به صورت معنی داری در گروه دریافت کننده ان-استیل

همان طور که مشاهده می شود هیچ تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک، میانگین مدت زمان پمپ، زمان کلامپ آئورت و زمان بین برداشتن کلامپ آئورت و شروع ریتم گرفتن قلب،

(۱۶-۱۴). Vento و همکاران در سال ۲۰۰۳، به بررسی اثر افزودن ان-استیل سیستین به محلول کریستالوئید کاردیوپلژتیک در افزایش مقاومت اکسیداتیو حین جراحی عروق کرونری پرداختند. در این بررسی به طور واضحی سطوح میلوپراکسیداز و گلووتاتیون میوکارد در گروه مورد کمتر بود ولی تفاوت همودینامیک و هم‌چنین بروز آریتمی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. آنها در مجموع این روش را برای افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدان و کاهش پاسخ ضد التهابی در افراد با EF نرمال مناسب دانستند (۱۷). در مطالعه Orhan و همکاران در سال ۲۰۰۶ که بر روی دو گروه ۱۰ نفره از بیماران انجام شد، در گروه شاهد عمل جراحی معمول انجام شد و در گروه مورد حین عمل محلول ان-استیل سیستین به صورت داخل وریدی دریافت کردند. نمونه‌های خون از سینوس کرونری برای بررسی سطح TNF α و بیوپسی میوکارد برای بررسی آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد تهیه شد. سطح TNF α به صورت معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده ان-استیل سیستین بیشتر و میزان آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد در این گروه کمتر از گروه شاهد بود. بنابر این آنها استفاده از ان-استیل سیستین را در کاهش آسیب ایسکمیک - رپرفیوژن مؤثر دانستند (۹).

در مطالعه حاضر، هفتاد نفر از بیماران کاندید عمل الکتیو جراحی بای پاس عروق کرونر که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند به منظور تعیین تأثیر افزودن ان-استیل سیستین به محلول کاردیوپلژتیک بر روی حفاظت قلب بررسی شدند. هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر ویژگی‌های دموگرافیک، میانگین کسر تخلیه قبل از جراحی، میانگین مدت زمان پمپ و زمان کلامپ آئورت مشاهده نشد که قابل انتظار بود. موارد بالینی دارای تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه مورد و شاهد شامل بروز آریتمی پس از جداسازی بیمار از پمپ قلبی - ریوی، بروز آریتمی در I.C.U نیاز به اینوتروپ پس از جداسازی

سیستین بیشتر است ($P < 0.05$). هم‌چنین میانگین کسر تخلیه پنج روز پس از جراحی به صورت معنی‌داری از میانگین کسر تخلیه قبل از جراحی در گروه مورد بیشتر است ($P < 0.05$) ولی این تفاوت در گروه شاهد معنی‌دار نیست ($P > 0.05$).

مقایسه فراوانی بروز عوارض حین و پس از عمل در دو گروه در جدول ۲ آمده است. بروز آریتمی حین و پس از جراحی در گروه مورد به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0.05$). هم‌چنین نیاز به داروی اینوتروپ پس از جداسازی بیمار از پمپ در گروه مورد کمتر از شاهد بود ($P < 0.05$).

هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر نیاز به دادن شوک پس از جداسازی بیمار از پمپ، تعیبه ضربان‌ساز پس از پمپ و در I.C.U و تجویز اینوتروپ در I.C.U دیده نشد ($P > 0.05$). هم‌چنین هیچ کدام از بیماران در I.C.U نیاز به شوک نداشتند و عارضه ناشی از مصرف ان-استیل سیستین در هیچ یک از بیماران دیده نشد.

بحث

استفاده از محلول کاردیوپلژتیک برای ایست دادن قلب در حین عمل جراحی قلب به کمک CPB، یک روش شناخته شده و مرسوم می‌باشد. محققین زیادی با اضافه کردن مواد مختلف مثل آسپاراتات (۱۳)، مانیتول (۶) یا انسولین (۱۲) به این محلول سعی در کاهش آسیب ناشی از ایسکمی - رپرفیوژن داشته‌اند. ان-استیل سیستین با هدف غنی‌سازی ذخایر گلووتاتیون سلول‌های میوکارد در چند تحقیق به شکل محدود به محلول کاردیوپلژتیک افزوده شده است. با توجه به این که ان-استیل سیستین یک ماده دارویی حاوی گروه‌های تیول است و می‌تواند به درون سلول‌های میوکارد انتقال یابد، قادر است ذخایر گلووتاتیون داخل سلولی را افزایش دهد (۷). گلووتاتیون سلولی اثر آنتی‌اکسیدان دارد و در موارد ایسکمی کاهش می‌یابد

معنی داری در بین دو گروه این مطالعه نداشتند، عبارت بودند از: نیاز به شوک و ضربان‌ساز پس از جداسازی بیمار از پمپ قلبی - ریوی، نیاز به ضربان‌ساز و نیاز به اینوتروپ در I.C.U در دو گروه، اختلاف دوز اینوتروپ حین و پس از جراحی در هر گروه و میانگین مدت زمان بستری بودن در آی‌سی‌یو و بیمارستان. فقدان تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه در این موارد می‌تواند ناشی از کمبود موارد بروز در مورد متغیرهای نیاز به شوک و ضربان‌ساز قلبی باشد. همچنین وجود دستورالعمل‌های خاص از پیش تعیین شده در مورد نحوه و زمان ترخیص از آی‌سی‌یو و بیمارستان می‌تواند باعث عدم مشاهده تفاوت بین دو گروه از این جهات باشد.

البته از نظر بالینی نیاز به اینوتروپ در I.C.U در گروه مورد کمتر بود و همچنین دوز اینوتروپ مورد نیاز پس از جراحی نسبت به دوز دریافت شده حین جراحی در گروه مورد کمتر بود.

در مطالعه koramaz و همکاران در سال ۲۰۰۶ نیز دو گروه بیمار با $EF \geq 40\%$ که کاندید عمل CABG بودند بررسی شدند. و در یک گروه محلول کاردیوپلژتیک cold-blood و در گروه دوم محلول کاردیوپلژتیک cold-blood همراه ان-استیل سیستئین به کار برده شد که سطوح تروپونین I و malondialdehy در ساعات ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ بعد از جراحی به صورت معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده ان-استیل سیستئین کمتر بود (۸). البته آنها بر خلاف مطالعه حاضر هیچ ارزیابی از نظر تأثیرگذاری بالینی دارو انجام ندادند.

از مقایسه نتایج مطالعه فعلی با مطالعات فوق این گونه استنباط می‌شود که افزودن ان-استیل سیستئین به محلول کاردیوپلژتیک علاوه بر اثرات آنژیومی در سطح سلول، دارای اثرات بالینی از نظر کاهش بروز عوارضی مثل آریتمی‌های حوالی عمل و نیاز به داروی اینوتروپ پس از جداسازی بیمار از پمپ نیز می‌باشد. از این نظر تنها در چند

بیمار از پمپ میانگین کسر تخلیه بعد از عمل و میانگین تغییرات کسر تخلیه قبل و بعد از عمل بودند که همگی در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بودند. در بررسی Cames و همکاران در سال ۲۰۰۷، بر روی بیماران تحت عمل جراحی قلب، آن دسته از بیمارانی که دچار فیبریلاسیون دهلیزی بودند، دارای محتوای گلوکوتایون کمتری در سلول‌های دهلیز چپ خود نسبت به بقیه بیماران بودند (۱۸). به این ترتیب به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر با در اختیار قرار دادن ان-استیل سیستئین برای سلول‌های قلبی، میزان آریتمی ناشی از ایسکمی با این مکانیسم کاهش یافته باشد. البته در تحقیق Hynninen و همکاران در سال ۲۰۰۱، افزودن انسولین به محلول کاردیوپلژتیک با هدف بهبود بخشیدن متابولیسم هوای سلول‌های میوکارد، تغییری در میزان فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل نسبت به گروه پلاسبو ایجاد نمود (۱۲). بنابر این انتخاب نوع ماده افزودنی به محلول کاردیوپلژتیک مهم است و بر اساس چند مطالعه ذکر شده، ان-استیل سیستئین ارجح است. در ضمن روش تجویز این ماده نیز مهم است و بهتر است که به جای تجویز وریدی، آن را به محلول کاردیوپلژتیک اضافه کرد. چرا که در مطالعه El-Hamamsy و همکاران در سال ۲۰۰۷، تجویز پروفیلاکتیک ان-استیل سیستئین به شکل خوراکی در روز قبل از عمل و وریدی در زمان شروع عمل و ادامه به شکل انفوزیون تا ۲۴ ساعت پس از عمل، موجب تغییری در میزان پارامترهای بالینی مثل مدت بستری در آی‌سی‌یو و بیمارستان و نیز مارکرهای بیوشیمیایی مثل تروپونین T نسبت به گروه پلاسبو نگردید (۱۱).

در مطالعه حاضر، اختلاف بین میانگین کسر تخلیه بعد از عمل در دو گروه و میانگین تغییرات کسر تخلیه قبل و بعد از عمل بین دو گروه در حدود ۵٪ بود که شاید از نظر بالینی قابل توجه نباشد و می‌تواند در حدود خطای اندازه‌گیری حین اکو کاردیوگرافی باشد. موارد بالینی که بر خلاف انتظار تفاوت آماری

آنتی‌اکسیدان آن باشد و این نتایج با نتایج آزمایشگاهی به دست آمده از سایر مطالعات مبنی بر سودمند بودن این دارو تطابق دارد. این گونه به نظر می‌رسد که استفاده از آن-استیل سیستئین در حفاظت سلول‌های میوکاردر جراحی قلب باز و به تبع آن در کاهش علایم بالینی تهدید کننده بیماران به خصوص آریتمی و نیز افزایش کسر تخلیه بعد از عمل، اثر مثبت داشته باشد.

مطالعه محدود چنین ارزیابی انجام شده است. از آن جا که در اکثر مطالعات اثرات محافظتی آن-استیل سیستئین بر روی میوکاردر به صورت مولکولار بررسی شده است، بنابر این مطالعه حاضر در این زمینه دارای نوآوری است. بر اساس مطالعه حاضر استفاده از آن-استیل سیستئین در کاهش بروز برخی از عوارض از جمله آریتمی و هم‌چنین بهبود عملکرد قلبی سودمند بوده که می‌تواند ناشی از اثرات

Abstract

The Cardioprotective Effects of N acetylcysteine as an Additive to the Blood Cardioplegia During Coronary Artery Bypass Grafting

Aghadavoudi O., M.D.^{1*}, Fatahi F., M.D.²

1. Assistant Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran.
2. General Practitioner

Introduction: During coronary artery bypass graft (CABG) surgery with cardiopulmonary bypass (CPB), the role of cardioplegic solution which results in cardiac arrest, is critical. This study was planned to evaluate the clinical impacts of N acetylcysteine (NAC) enriched cold-blood cardioplegia on early reperfusion injury in patients with ischaemic heart disease undergoing CABG.

Methods: In a randomized double blind clinical trial, seventy patients undergoing elective CABG surgery with CPB were studied. They all underwent similar methods of preoperative medication, anaesthesia and cardiac surgery. Patients were randomly divided into the case group (cardioplegia plus 50 mg/kg NAC) and the control group (cardioplegia with the equal volume of normal saline). The incidence of arrhythmias, usage of DC-shock, pacemaker and inotropic agents during and twenty four hours after surgery, EF five days after surgery and ICU staying and hospitalization periods in the two groups were compared.

Results: There were no statistically significant differences between the two groups according to demographic features, EF before surgery, CPB or aorta clamping times, intraoperative DC shock and pacemaker requirements and postoperative inotropic necessity ($p > 0.05$). Two groups showed significant differences in regard to the incidence of arrhythmias (5.7% vs. 22.9%), the inotropic requirement (14.3% vs. 34.3%) during surgery, EF five days after surgery (51.4% vs. 45%) and the mean EF changes postoperatively in comparison with the preoperative period (0.88 vs. -2.28) ($p < 0.05$).

Conclusion: Addition of N-acetylcysteine to cardioplegic solution can reduce some of the clinical complications during and after surgery and has positive effects on the postoperative ejection fraction.

Keywords: Coronary artery bypass grafting, N acetylcysteine, Cardiac surgery, Cardioplegia

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2008; 15(3): 225-233

* Corresponding author, e-mail: aghadavoudi@med.mui.ac.ir

References

1. Dhalla NS, Panagia V, Singal PK, Makino N, Dixon IM, Eyoifson DA. Alterations in heart membrane calcium transport during the development of ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20 Suppl 2: 3-13.
2. Bolli R. Causative role of oxyradicals in myocardial stunning: a proven hypothesis. A brief review of the evidence demonstrating a major role of reactive oxygen species in several forms of postischemic dysfunction. *Basic Res Cardiol* 1998; 93(3): 156-62.
3. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994; 74(1): 139-62.
4. Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Laub M, Rasmussen JP. Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98(3): 381-5.
5. Vermes E, Mesguich M, Houel R, Soustelle C, Le Besnerais P, Hillion ML, et al. Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection? *Ann Thorac Surg* 2000; 70(6): 2087-90.
6. Larsen M, Webb G, Kennington S, Kelleher N, Sheppard J, Kuo J, et al. Mannitol in cardioplegia as an oxygen free radical scavenger measured by malondialdehyde. *Perfusion* 2002; 17(1): 51-5.
7. Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA. N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1): 117-23.
8. Koramaz I, Pulathan Z, Usta S, Karahan SC, Alver A, Yaris E, et al. Cardioprotective effect of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(2): 613-8.
9. Orhan G, Yapici N, Yuksel M, Sargin M, Senay S, Yalcin AS, et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. *Heart Vessels* 2006; 21(1): 42-7.
10. Cailleret M, Amadou A, Andrieu-Abadie N, Nawrocki A, Adamy C, Ait-Mamar B, et al. N-acetylcysteine prevents the deleterious effect of tumor necrosis factor-(alpha) on calcium transients and contraction in adult rat cardiomyocytes. *Circulation* 2004;109(3): 406-11.
11. El-Hamamsy I, Stevens LM, Carrier M, Pellerin M, Bouchard D, Demers P, et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(1): 7-12.
12. Hynninen M, Borger MA, Rao V, Weisel RD, Christakis GT, Carroll JA, et al. The effect of insulin cardioplegia on atrial fibrillation after high-risk coronary bypass surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2001; 92(4): 810-6.
13. Ji B, Liu J, Liu M, Feng Z, Wang G, Lu F, et al. Effect of cold blood cardioplegia enriched with potassium-magnesium aspartate during coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006; 47(6): 671-5.
14. Nishikawa Y, Kanki H, Ogawa S. Differential effects of N-acetylcysteine on nitroglycerin- and nicorandil-induced vasodilation in human coronary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;

- 32(1): 21–8.
15. Sucu N, Cinel I, Unlu A, Aytacoglu B, Tamer L, Kocak Z, et al. N-acetylcysteine for preventing pump-induced oxidoinflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Surg Today* 2004;34(3): 237–42.
 16. Tossios P, Bloch W, Huebner A, Raji MR, Dodos F, Klass O, et al. N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(5): 1513–20.
 17. Vento AE, Nemlander A, Aittomaki J, Salo J, Karhunen J, Ramo OJ. N-acetylcysteine as an additive to crystalloid cardioplegia increased oxidative stress capacity in CABG patients. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37(6): 349-55.
 18. Carnes CA, Janssen PM, Ruehr ML, Nakayama H, Nakayama T, Haase H, et al. Atrial glutathione content, calcium current, and contractility. *J Biol Chem* 2007; 282(38): 28063-73.