

Н. Д. Лантухова

Харьковский национальный  
медицинский университет

© Н. Д. Лантухова

## КЛОФЕЛИН КАК КОМПОНЕНТ ПРЕМЕДИКАЦИИ ПРИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования 35 больных с сопутствующим сахарным диабетом II типа, подвергшихся лапароскопической холецистэктомии. Изучалась эффективность клофелина как компонента премедикации для торможения стрессорных реакций во время внутривенной комбинированной анестезии с ИВЛ. Контролировались гликемия, уровень кортизола в плазме крови, необходимая скорость введения инсулина, гемодинамические показатели, необходимая доза анальгетиков, показатель математического анализа ритма сердца, симпато-вагальный баланс. С помощью этих данных показано, что клофелин эффективно ограничивает такие проявления стрессорных реакций, как тахикардия, артериальная гипертензия (отмечается только во время интубации трахеи), гипергликемия и повышение уровня кортизола. Отмечено также снижение потребности в инсулине и наркотических анальгетиках.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, премедикация, клофелин, кортизол, математический анализ ритма сердца, симпато-вагальный баланс.

### Вступление

Проблема хирургического лечения больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) II типа не теряет своей актуальности и в настоящее время, поскольку у половины пациентов этой категории возникает необходимость оперативного вмешательства [4, 7]. Основной груз решения данной проблемы во время операции, естественно, ложится на плечи анестезиолога.

Одним из важнейших механизмов «хирургического стресс-ответа» [4] является активация симпатoadреналовой системы, сопровождающаяся повышением уровня кортизола, гликемии, контринсулярных гормонов, а также гемодинамическими изменениями [6, 12, 13]. Понятно, что при сопутствующем СД эти механизмы приобретают особо важное значение и нуждаются в тщательном контроле.

Одним из эффективных методов уменьшения нарастания напряженности стрессорных реакций является применение центрального  $\alpha_2$ -адреномиметика «Клофелина», антистрессорное действие которого не связано с активацией опиатных рецепторов, а обусловлено его вегетонормализующими свойствами [2, 8]. Оно выражается в уменьшении адренергического ответа и подавлении секреции кортизола и  $\beta$ -эндорфинов [11], особенно в травматичные моменты операции, при этом влияния на углеводный обмен практически не наблюдается [6]. Клофелин обладает выраженными анальгетическими свойствами [5], потенцирует действие анестетических агентов, снижает потребность в опиатных анальгетиках [3].

Использование стандартного маркера напряженности стрессорных реакций кортизола [10] имеет свои недостатки: во-первых, для определения его уровня требуется определенное время, следовательно, результат может оказаться в руках анестезиолога позже, чем это необходимо; во-вторых, сами изменения уровня кортизола могут запаздывать по сравнению с изменениями в остальных звеньях стрессреализующей системы. Более чутко на изменения напряженности стрессорных реакций реагируют показатели математического анализа ритма сердца (МАРС), одним из наиболее информативных является симпато-вагальный баланс (СВБ), отражающий соотношение активности симпатической и парасимпатической нервной системы [1].

*Цель* нашего исследования — изучение влияния клофелина, используемого в составе премедикации, на выраженность стрессорных реакций во время лапароскопических операций у больных с сопутствующим сахарным диабетом II типа.

### Материалы и методы

В данное исследование были включены 35 пациентов в возрасте от 45 до 66 лет (в среднем  $52,8 \pm 6,3$  года), страдающих СД II типа и принимающих пероральные сахароснижающие препараты, им в ургентном порядке выполнялись лапароскопические холецистэктомии. В день операции больные пропускали обычный прием сахароснижающих препаратов. Глюкозу определяли при помощи экспресс-теста (с помощью глюкометра). МАРС проводили с помощью комплекса



**DX-NT-ECG.** В настоящее исследование не включались больные с нарушениями сердечного ритма, которые могут повлиять на результаты МАРС. Анестезиологическое пособие проводили с использованием многокомпонентной внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией легких через эндотрахеальную трубку. Длительность оперативного вмешательства составляла  $49,3 \pm 9,1$  мин, длительность анестезии и анестезиологического наблюдения —  $108,2 \pm 8,5$  мин.

Пациентам первой (контрольной) группы ( $n=18$ ) после выполнения премедикации (атропин  $7,4 \pm 1,7$  мкг/кг, фентанил  $1,4 \pm 0,3$  мкг/кг, димедрол  $0,25 \pm 0,10$  мкг/кг) проводилась индукция тиопенталом натрия в дозе  $2,5$ — $3,0$  мг/кг внутривенно болюсно. После исчезновения роговичного рефлекса вводился сукцинилхолин  $2$  мг/кг, выполнялась интубация трахеи по общепринятой методике. Анестезия поддерживалась тиопенталом натрия в дозе  $2$ — $3$  мг/кг и фракционным введением фентанила в общей дозе  $4,78 \pm 1,56$  мг/кг. Интраоперационная миоплегия осуществлялась внутривенным введением ардуана в дозе  $0,06 \pm 0,05$  мг/кг. Для коррекции гликемии приготавливали раствор инсулина  $25$  ЕД на  $250$  мл  $0,9\%$  раствора NaCl;  $50$  мл этого раствора промывали систему для инфузии [1]. Скорость инфузии инсулина регулировали в зависимости от уровня гликемии, определявшегося при помощи экспресс-теста, по следующей схеме [9]:

Гликемия, ммоль/л	Скорость введения инсулина, ЕД/ч
< 4	0
5—10	2
10—20	3
> 20	4

При появлении тенденции к росту гликемии скорость введения инсулина увеличивали. Одновременно проводили инфузию глюкозы с постоянной скоростью  $2$ — $3$  мл/кг/ч  $5\%$  раствора. Кристаллоидные растворы вводили со скоростью  $0,13 \pm 0,07$  мл/кг/мин.

Методика проведения анестезии у пациентов второй (основной) группы ( $n=17$ ) отличалась только введением в состав премедикации клофелина в дозе  $2,5$  мкг/кг. Доза фентанила у пациентов этой группы составила  $3,83 \pm 0,98$  мкг/кг.

В течение анестезии контролировали гемодинамические показатели, гликемию, уровень кортизола, СВБ, дозы инсулина и опиатных анальгетиков на этапах: 1) перед анестезией; 2) после интубации трахеи; 3) в травматический момент операции; 4) в конце операции; 5) через час после операции.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Все исходные изученные показатели достоверно не различались у пациентов обеих групп.

Исходный уровень кортизола у больных обеих групп (рис. 1) характеризовался большим разбросом значений, но достоверно не различался ( $467 \pm 185$  нмоль/л в контрольной группе и  $441 \pm 157$  нмоль/л — в основной;  $p < 0,05$ ). То же можно сказать и о СВБ (в контрольной группе он составлял  $2,11 \pm 0,33$ , в основной —  $2,02 \pm 0,38$ ;  $p > 0,05$ ).

После интубации динамика этих показателей оказалась различной. В контрольной группе произошло некоторое повышение уровня кортизола (до  $491 \pm 172$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ), а в основной группе он существенно не изменился. Однако СВБ в контрольной группе достоверно возрос (до  $2,45 \pm 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), в то время как в основной группе он остался практически на прежнем уровне ( $1,98 \pm 0,36$ ). Из этого можно заключить, что клофелин, введенный в состав премедикации, в определенной степени тормозит стрессорные реакции в ответ на интубацию трахеи. Полученные данные также показывают, что изменения уровня кортизола происходят медленнее, чем наступают другие проявления стрессорных реакций. Это подтверждается и при рассмотрении динамики среднего артериального давления (АДср) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Из графика на рис. 2 видно, что у пациентов обеих групп наблюдалась прессорная реакция в ответ на интубацию трахеи, однако более выраженной она была в контрольной группе (АДср повысилось с  $108,5 \pm 12,0$  до  $117,3 \pm 8,8$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ , а в основной — со  $107,4 \pm 9,2$  до  $112,6 \pm 7,1$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ), то есть можно сделать вывод, что клофелин недостаточно подавлял прессорную реакцию на интубацию трахеи. В то же время после введения клофелина увеличения ЧСС не происходит (в контрольной группе ЧСС возросла с  $83,9 \pm 9,9$  до  $88,6 \pm 8,6$  мин<sup>-1</sup>, а в основной практически не изменилась и осталась на уровне  $79,7 \pm 5,9$  мин<sup>-1</sup>). Такое влияние клофелина на гемодинамические показатели описано и в литературе [14].

В дальнейшем, как видно из рис. 1 и 2, в контрольной группе уровень кортизола продолжал повышаться, достигая к концу операции  $556,7 \pm 166,6$  нмоль/л, тогда как СВБ равномерно снижался до конца наблюдения. Уровень же кортизола начинал снижаться лишь после окончания операции, достигая через час величины, достоверно не превышающей исходной. В основной группе резких колебаний уровня кортизола и СВБ не происходит, оба показателя постепенно снижаются, при чем снижение СВБ в основной группе достоверное. При сравнении показателей между группами оказывается, что различия в уровне кортизола становятся достоверными, начиная с травматического момента операции, а различия СВБ — достоверными уже после интубации трахеи.

ЧСС в наиболее травматичный момент в контрольной группе возрастала до  $92,0 \pm 9,4$  мин<sup>-1</sup>,

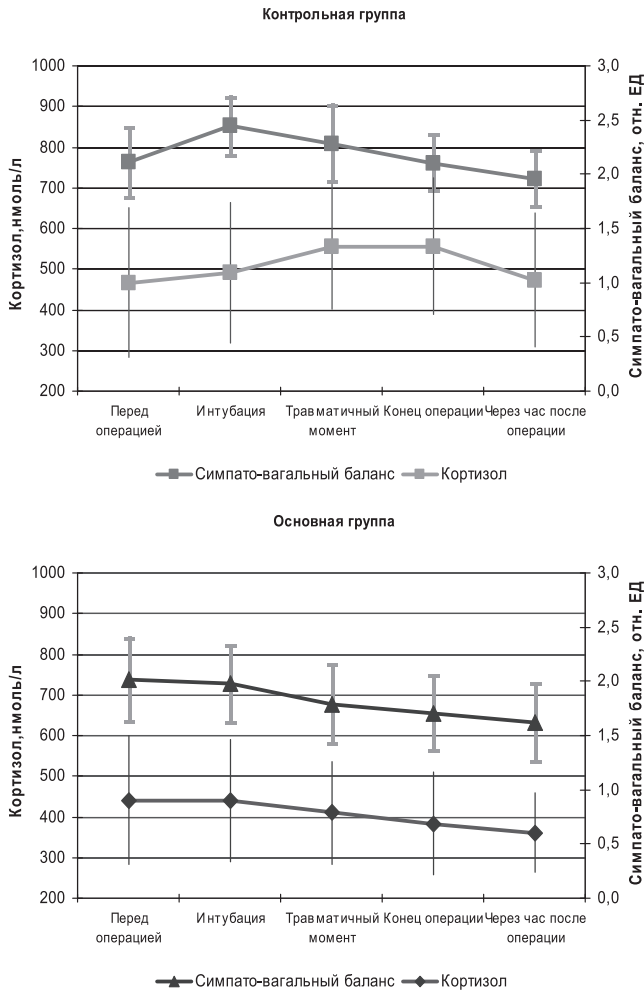


Рис. 1. Соотношение динамики уровня кортизола и симпато-вагального баланса

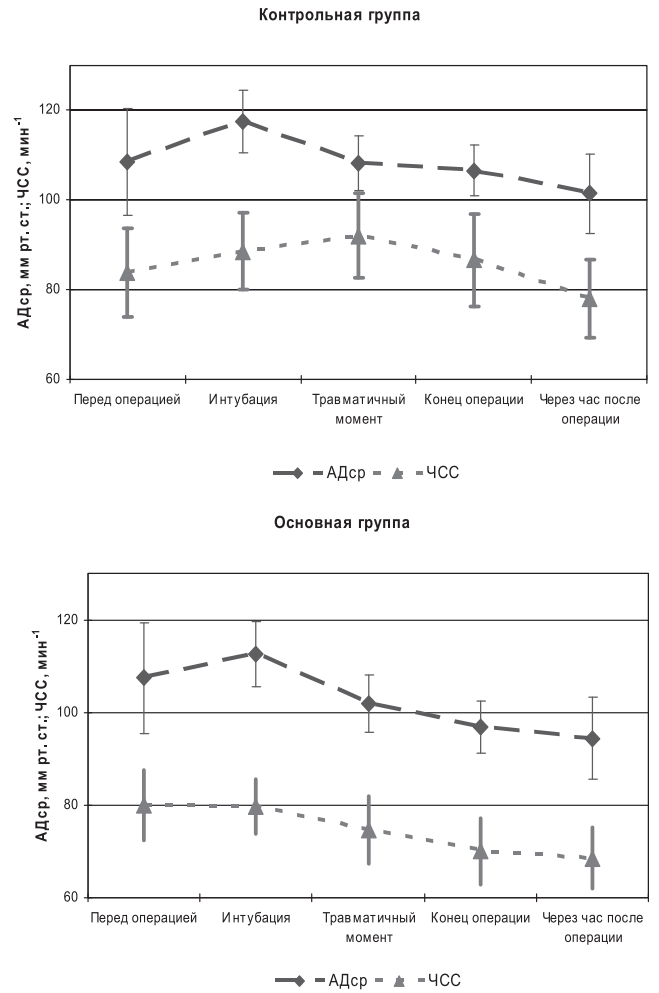


Рис. 2. Соотношение динамики среднего АД и ЧСС

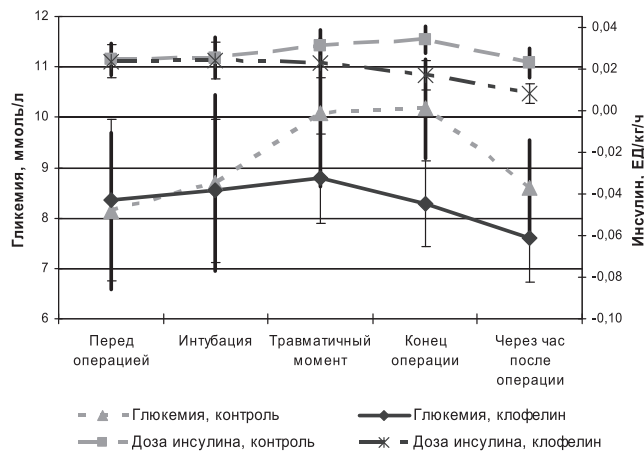


Рис. 3. Соотношение динамики гликемии и потребности в инсулине



в основной – наоборот, снижалась до  $74,6 \pm 7,3$  мин<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ). Далее в обеих группах происходило снижение ЧСС, однако в основной группе оно было более значительным — до  $68,6 \pm 6,7$  по сравнению с  $78,0 \pm 8,7$  мин<sup>-1</sup> в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). АДср начиная с травматического момента операции в обеих группах снижалось, но эти изменения также были более выражены в основной группе, причем в контрольной группе этот показатель в конце наблюдения достоверно не отличался от исходного, а в основной — был достоверно ниже исходного  $94,4 \pm 8,0$  мм рт. ст.

Использование клофелина в составе премедикации оказало влияние также на динамику гликемии и потребности в инсулине в течение анестезии (рис. 3).

В основной группе существенных колебаний гликемии не отмечено, только через час после операции ее уровень оказался достоверно ниже исходного ( $6,9 \pm 0,9$  ммоль/л, исходный уровень —  $8,5 \pm 1,4$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). В контрольной же группе к концу операции гликемия достоверно повысилась с  $8,7 \pm 1,8$  до  $10,2 \pm 1,0$  ммоль/л и только через час после операции достигла уровня ( $7,8 \pm 1,0$  ммоль/л) недостоверно ниже исходного. Сходная динамика наблюдалась и в требующейся скорости введения инсулина: в основной группе она постоянно снижалась (с  $0,024 \pm 0,008$  до  $0,008 \pm 0,005$  ЕД/кг/ч), а в контрольной к концу операции она повысилась с  $0,025 \pm 0,008$

до  $0,034 \pm 0,006$  ЕД/кг/ч ( $p < 0,05$ ), вернувшись к исходному уровню через час после операции.

Применение клофелина у исследованных больных не вызвало эпизодов артериальной гипотензии и брадикардии, как и не наблюдалось артериальной гипертензии и тахикардии, в то время как у некоторых пациентов контрольной группы в травматический момент операции отмечалась артериальная гипертензия и тахикардия, что вынуждало повышать дозы опиатов. Общая доза фентанила у пациентов контрольной группы составила  $4,78 \pm 1,56$  мкг/кг, а основной —  $3,83 \pm 0,98$  мкг/кг ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Использование клофелина в дозе 2,5 мкг/кг в составе премедикации у больных с сопутствующим сахарным диабетом II типа, подвергавшихся лапароскопической операции (холецистэктомии), делает течение общей внутривенной анестезии с ИВЛ более гладким, что выражается в стабилизации гликемии и уровня кортизола плазмы крови, гемодинамических показателей, снижении потребности в инсулине и опиатных анальгетиках.

2. Использование методов MAPC позволяет раньше, чем определение уровня кортизола, выявлять изменения, происходящие в стрессреализующей системе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Баевский Р.М.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М.Баевский, О.И.Кириллов, С.З.Клецкин. — М.: Наука, 1984. — 219 с.
2. *Береснев О.В.* Клінічна фармакологія наркотичних анальгетиків / О.В.Береснев, К.Г.Михневич // В кн.: Клінічна фармакологія. — Харків, 1995. — Т. 2. — С. 240—262.
3. *Геодакян О.С.* Клиническое использование клофелина (клофелина) в анестезиологии / О.С.Геодакян, Л.Е.Цыпин // Вестник интенсивной терапии. — 2000. — № 4. — С. 76—81.
4. *Дедов И.И.* Диабетическая нефропатия / И.И.Дедов, М.В.Шестакова. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 240 с.
5. *Игнатов Ю.Д.* Средства и методы неопиатной аналгезии с позиций концепции об адренергической регуляции болевой чувствительности / Ю.Д.Игнатов, А.А.Зайцев // Анестезиология и реаниматология. — 1991. — № 3. — С. 65—68.
6. *Мулер В.П.* Анестезия у больных с сопутствующим сахарным диабетом / В.П.Мулер, Ю.В.Тупикин // Вестник новых медицинских технологий. — 1996. — Т. 3, № 1. — С. 47—49.
7. *Неймарк М.И.* Периоперационный период в эндокринной хирургии / М.И.Неймарк, А.П.Калинин. — М.: Медицина, 2003. — 336 с.
8. *Противодиабетическая терапия при хирургических вмешательствах* / Ю. Антоненко, В. Кузьменко, В. Антоненко [и др.] // Новая медицина тысячелетия. — 2008. — № 1. — С. 24—29.
9. *Сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ — стратегия и тактика анестезиолога* / А. П. Николаев, В. А. Светлов, С. П. Козлов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2002. — № 5. — С. 77—80.
10. *Усенко Л.В.* Концепция антиноцицептивного обезболивания / Л.В.Усенко, Г.А.Шифрин. — К.: Здоров'я, 1993. — 187 с.
11. *Kehlet H.* Effect of pain relief on the surgical stress response / H. Kehlet // Reg. Anesth. — 1996. — Vol. 21 (6S). — P. 35—37.
12. *Osipova N.A.* Proceedings the 9th World Congress on Pain / N. A. Osipova, V. A. Beresnev, N. A. Loseva // Proceedings the 9th World Congress on Pain. — Vienna; Seattle, 1999. — P. 581—582.
13. *Preanaesthetic medication with clonidine* / P. M. C. Wright, U. A. Carabine, S. McClune [et al.] // Br. J. Anaesth. — 1990. — Vol. 65. — P. 628—632.
14. *Wallace L.* Раны и раневая инфекция / L. Wallace, K. Carlic // Материалы междунар. конференции. — Москва, 1998. — С. 74—76.



КЛОФЕЛІН ЯК КОМПОНЕНТ  
ПРЕМЕДИКАЦІЇ ПРИ  
ЗАГАЛЬНІЙ АНЕСТЕЗІЇ  
У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ  
ІЗ СУПРОВІДНИМ  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ  
ІІ ТИПУ

*Н. Д. Лантухова*

**Резюме.** У роботі представлено результати дослідження 35 хворих із супровідним цукровим діабетом ІІ типу, яким було проведено лапароскопічну холецистектомію. Вивчалася ефективність клофеліну як компоненту премедикації для гальмування стресорних реакцій під час внутрішньовенної комбінованої анестезії із ШВЛ. Контролювалися глікемія, рівень кортизолу в плазмі крові, необхідна швидкість уведення інсуліну, гемодинамічні показники, необхідна доза анагетиків, показник математичного аналізу ритму серця, симпато-вагальний баланс. За допомогою цих даних показано, що клофелін ефективно обмежує такі прояви стресорних реакцій, як тахікардія, артеріальна гіпертензія (відзначається тільки під час інтубації трахеї), гіперглікемія і підвищення рівня кортизолу. Відзначено також зниження потреби в інсуліні і наркотичних анагетиках.

**Ключові слова:** цукровий діабет, премедикація, клофелін, кортизол, математичний аналіз ритму серця, симпато-вагальний баланс.

CLONIDINE AS  
A COMPONENT OF  
PREMEDICATION IN  
GENERAL ANESTHESIA  
IN SURGICAL PATIENTS  
WITH DIABETES MELLITUS  
TYPE II

*N. D. Lantukhova*

**Summary.** The paper presents the results of a study of 35 patients with diabetes mellitus type II who underwent laparoscopic cholecystectomy. Studied the effectiveness of clonidine as a component of premedication to inhibit stress reactions during intravenous combined anesthesia with ALV. Controlled blood glucose, cortisol levels in blood plasma, the necessary rate of insulin administration, hemodynamic parameters, required dose of analgesics, the rate of mathematical analysis of heart rate, sympathovagal balance. These data shows that clonidine effectively restricts such manifestations of stress reactions as tachycardia, hypertension (recorded only during tracheal intubation), hyperglycemia and increased level of cortisol. We also observed reduction in insulin requirements, and narcotic analgesics.

**Key words:** diabetes mellitus, premedication, clonidine, cortisol, mathematical analysis of heart rate, sympathovagal balance.