

УДК 617.-089.163/.168-089.5-036.4-06-084-085.211-035

ДОМОРАЦКИЙ А.Э., КРЫЛЮК В.Е., СОЗАНСКИЙ В.В., РЫБАК К.А., КРЯТЧЕНКО Е.Б.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
г. Киев, Украина

Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Киев, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕМЕДИКАЦИИ СОВРЕМЕННЫМИ α -2 АГОНИСТАМИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Резюме. α -2 адrenomиметики обладают рядом фармакодинамических эффектов, таких как анксиолитический, симпатолитический, антиноцицептивный, которые полезны в анестезиологической практике. С другой стороны, их применение ограничено побочными эффектами: выраженной гипотензией и брадикардией, особенно при взаимодействии с анестетиками. На сегодняшний день в Украине доступны клонидин, известный давно, и дексмедетомидин — современный α -2 агонист. Изучены эффективность и безопасность премедикации дексмедетомидином в дозе 0,7 мкг/кг. Продемонстрированы положительные эффекты применения дексмедетомидина у пациентов с абдоминальной хирургической патологией.

Ключевые слова: α -2 агонисты, премедикация, дексмедетомидин.

Актуальность

В клинике традиционно используются специфические медикаменты для обеспечения должного состояния больного перед проведением анестезии. Цели премедикации — обеспечение уменьшения чувства тревоги и беспокойства у больного, создание амнезии и аналгезии, ваголитическое действие, снижение экзокринной секреции, профилактика аспирации кислого желудочного содержимого, послеоперационной тошноты и рвоты, уменьшение необходимости в анальгетиках в периоперационном периоде. С этой целью традиционно используются психологическая подготовка пациента и многие группы фармакологических препаратов: бензодиазепины, М-холинолитики, антагонисты серотониновых рецепторов, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства и др. Премедикация проводится накануне оперативного вмешательства и непосредственно за 20–30 минут до начала операции («на столе»). В urgentных случаях подготовка к операции ограничена во времени и сопровождается большим стрессом как для пациента, так и для медицинского персонала.

Отдельной группой стоят α -2 адrenomиметики, интерес к их применению на различных этапах периоперативного периода не утихает на протяжении нескольких десятилетий. На данный момент в Украине доступны два препарата: клонидин (клофелин) и дексмедетомидин (дексдор). Актуальность использования препаратов α -2 агонистов обусловлена такими их благоприятными эффектами,

как центральный симпатолитический эффект, седация, анксиолизис, аналгезия, снижение секреции слюнных желез, пролонгирование действия местных анестетиков и опиоидов [1–3]. Получены данные о снижении неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов высокого кардиального риска, перенесших некардиологические операции, после применения агонистов α -2 рецепторов [4, 5]. Также при использовании дексмедетомидина снижается частота послеоперационного делирия и случаев делирия в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [6, 7]. Широкое применение клофелина в премедикации «на столе» ограничивает неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, такие как выраженная гипотензия и брадикардия. При назначении дексдора сохраняется вероятность этих реакций, но они менее выражены. Клонидин зарекомендовал себя в качестве безопасного и эффективного адьюванта для регионарной анестезии [8, 9]. Стоит отметить, что в США компанией-производителем дексмедетомидин (преседекс) разрешен для эпидурального и интратекального применения, на нашем рынке эта функция «off-label» (не по одобренным показаниям).

© Доморацкий А.Э., Крылюк В.Е., Созанский В.В., Рыбак К.А., Крятченко Е.Б., 2016

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения интенсивной терапии общего профиля Киевской муниципальной больницы скорой медицинской помощи. В исследование было включено 47 пациентов: женщины составили 61,7 % ($n = 29$), мужчины — 38,3 % ($n = 18$). У всех пациентов было получено информированное согласие. Выполнялись операции: аппендэктомия, лапараскопическая холецистэктомия, устранение кишечной непроходимости. Из исследования были исключены пациенты младше 18 и старше 60 лет, а также те, у которых в анамнезе была черепно-мозговая травма, любое оперативное вмешательство в условиях общей анестезии, риск по ASA более 2 баллов и пациенты с индексом массы тела более 35 кг/м².

Всем пациентам проводилась тотальная интравенозная анестезия (ТИВА) с применением стандартных доз тиопентала натрия, фентанила, дитилина, тракриума. Всем больным рутинно, до премедикации, назначалась преинфузия сбалансированным кристаллоидным раствором в объеме 6–8 мл/кг. В качестве премедикации «на столе» применялся дексмететомидин (дексдор). Премедикация «на столе» проводилась за 30 минут до начала операции. Дексмететомидин вводился с помощью инфузомата в течение 20 минут, также в составе премедикации рутинно назначались ондансетрон (осетрон) 4 мг в/в и декскетопрофен (дексалгин) 50 мг в/м.

В периоперационном периоде выполнено: изучение анамнеза, объективное обследование по всем органам и системам, общий анализ крови, электрокардиография, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, артериальное давление (АД) измеряли неинвазивно каждые 5 минут (систолическое, диастолическое, среднее), непрерывно — пульсоксиметрию с помощью аппарата UTAS, седация оценивалась по Ричмондской шкале агитации и седации (RAAS), послеоперационное восстановление — по шкале Альдрета (PRS). Полученные результаты подвергались нормальному распределению, при обработке использовались традиционные методы параметрической статистики, анализ с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., 2001).

Результаты и обсуждение

Производитель дексдора для седации рекомендует диапазон доз от 0,2 до 1,2 мкг/кг/ч, стартовая доза при начале седации у пациентов на ИВЛ со-

ставляет 0,7 мкг/кг/ч, при необходимости более быстрого начала седации рекомендованы дозы 0,5–1,0 мкг/кг в течение 20 мин, что составляет 1,5–3 мкг/ч. Принимая во внимание недостаточный опыт применения дексмететомидина в анестезиологии и неизбежность суммации эффектов с действием препаратов для ТИВА, было принято решение выяснить наиболее эффективную и безопасную дозу для премедикации. С этой целью проведена серия эмпирических наблюдений из 30 случаев. Пациентам вводился дексмететомидин дозах от 0,2 до 1,0 мкг/кг в/в в течение 20 мин, после чего мониторировалось их состояние и интервьюировались как пациенты, так и врачи-анестезиологи, проводившие анестезию. При дозировке 0,2–0,4 мкг/кг пациенты не отмечали анксиолизиса или седации, а врачи — ни изменения потребности в анестетиках и анальгетиках, ни побочных эффектов. При использовании дозы 0,5–0,8 мкг/кг пациенты отмечали анксиолизис, сохраняли контакт с медперсоналом (оценка по RAAS от 0 до –1 балла), врачи — улучшение контакта с пациентом, интраоперационное снижение дозы анальгетиков, минимум нежелательных эффектов. При диапазоне 0,9–1,0 мкг/кг пациенты отмечали сонливость (RAAS от –1 до –3 баллов), врачи — снижение потребности в анальгетиках, брадикардию, которая требовала коррекции атропином, более длительное пробуждение после операций. Во всех случаях витальные функции не были нарушены. По достижении уровня 10 баллов по шкале Альдрета пациенты наблюдались в операционной в течение 30 мин и только после этого переводились в профильное отделение, медперсонал был проинструктирован о необходимости наблюдения за больными, также наносились дополнительные визиты ургентным анестезиологом через 30 минут и 2 часа после перевода в хирургическое отделение. Не было зафиксировано ни одного случая развития нежелательных эффектов в послеоперационном периоде. При этом следует отметить нежелание врачей применять для рутинной премедикации дозы более 0,8 мкг/кг. В дальнейшем рутинно применялась дозировка 0,7 мкг/кг за 20 минут, что соответствует 2,1 мкг/кг/ч.

Показана эффективность премедикации дексмететомидином. Следует отметить, что у 70,1 % пациентов оценка по шкале RAAS находилась в диапазоне от 0 до –1 балла. При наличии анксиолизиса не было выраженной седации, больной сохранял кон-

Таблица 1. Клиническая характеристика группы

Признак	Значение
Возраст, лет	44,83 ± 2,55
Рост, см	171,59 ± 2,86
Вес, кг	79,5 ± 4,2
ASA I/II, n	26/21
Длительность операции, мин	81,92 ± 7,84
Время экстубации, от конца операции, мин	23,25 ± 2,73
Доза дексмететомидина, мкг	55,76 ± 2,61

такт с медперсоналом. Субъективно пациенты отмечали расслабленность, уменьшение «внутренней дрожи» и оценивали свое состояние как «легкое».

Все агонисты α -2 рецепторов оказывают нежелательные эффекты на сердечно-сосудистую систему, что проявляется гипотензией и брадикардией, снижением ударного объема и минутного объема крови, хотя производитель описывает гипотензию и брадикардию как очень частые нежелательные реакции (при седации в ОРИТ). Мы отметили достоверное снижение показателей АД и ЧСС после инфузии дексдора ($p < 0,01$), но не наблюдали ни одного случая гипотензии, который бы требовал медикаментозной коррекции. Отсутствие достоверной разницы между показателями гемодинамики после экстубации и интраоперационными значениями говорит об отсутствии прессорной реакции на экстубацию. Однако мы зарегистрировали два случая брадикардии: ЧСС = 42 в конце инфузии дексдетомидина и ЧСС = 48 через 15 минут после начала операции. Оба случая легко корригировались введением 0,5 мг атропина, причем атропин рутинно в премедикации не использовался. Также мы наблюдали двух urgentных пациентов с АД 180/100 мм рт.ст. при поступлении в операционную, после инфузии дексдора АД снизилось до 150/90 и 140/90 мм рт.ст., в дальнейшем мы не отмечали тенденции к гипотензии. Биохимические показатели оставались в пределах референтных значений при контроле через 12 и 72 часа. Можно предположить, что премедикация дексдетомидином не приводит к гипо-/гипергликемии, хотя эти нежелательные реакции производитель описывает как частые (при седации в ОРИТ).

Нами была проанализирована необходимость в препаратах для анестезии. В случае премедикации дексдором среднее количество затраченного фентанила составило $715,21 \pm 90,90$ мкг (около $7,95$ мкг/кг/ч), тиопентала натрия — $985,21 \pm 93,66$ мкг. Полученные данные сравнили с данными ретроспективной группы, в которой в премедикации был использован диазепам (сибазон). В ретроспективной

группе, клинически тождественной исследуемой группе ($n = 50$), использовали $910,42 \pm 92,20$ мкг ($10,1$ мкг/кг/ч) фентанила, $1152,00 \pm 91,22$ мкг тиопентала натрия. Анализ показал достоверное уменьшение количества затраченного фентанила ($p < 0,05$), снижение общей дозы тиопентала натрия было недостоверно. Авторы считают, что делать однозначный вывод об уменьшении дозы анальгетиков во время ТИВА после применения дексдетомидина рано, но есть тенденция, которая требует дальнейших наблюдений. Следует сказать, что не было зафиксировано ни одного случая послеоперационной дрожи.

Субъективно авторы отметили, что положительные эффекты премедикации дексдетомидином более выражены, если длительность операции не превышает 80–90 минут. Авторами зафиксировано более длительное время, необходимое для экстубации, мы связываем это с взаимодействием анестетиков и α -2 агонистов и хорошей адаптацией пациента к ИВЛ. Наиболее выраженная отсрочка экстубации наблюдалась в случае коротких операций (20–30 минут).

Выводы

Подготовка пациента к плановому, а особенно к urgentному оперативному вмешательству, безусловно, является актуальной задачей современной анестезиологии. Показаны эффективность дексдетомидина в достижении анксиолитического эффекта, как следствие, снижение реакции организма на стресс. Пациенты отмечают легкую переносимость препарата. При применении инфузии дексдора $0,7$ мкг/кг в течение 20 минут не зарегистрировано побочного влияния на сердечно-сосудистую систему, случаи брадикардии легко купируются введением атропина. Конечно, для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования с участием больших массивов пациентов. Также очевидно, что применение современных α -2 агонистов в анестезиологической практике является перспективным.

Таблица 2. Эффективность премедикации дексдетомидином

Оценка по RAAS, баллы	До премедикации, н/%	После премедикации, н/%
2	5/10,63	0
1	33/70,21	8/17,02
0	9/19,14	22/46,80
-1	0	11/23,4
-2	0	7/14,89

Таблица 3. Безопасность премедикации дексдетомидином

Показатель	До премедикации	Вводная анестезия	Основной этап операции	Конец операции	После экстубации
АД сист., мм рт.ст.	$148,00 \pm 4,72^*$	$126,25 \pm 3,05^*$	$125,00 \pm 2,46$	$124,09 \pm 2,54$	$127,04 \pm 2,33$
АД диаст., мм рт.ст.	$90,8 \pm 2,7^*$	$77,08 \pm 1,90^*$	$79,09 \pm 2,28$	$79,77 \pm 2,31$	$80,40 \pm 2,29$
АД сред., мм рт.ст.	$110,48 \pm 3,11^*$	$94,79 \pm 2,10^*$	$94,09 \pm 1,86$	$94,31 \pm 1,96$	$95,59 \pm 1,91$
ЧСС, уд/мин	$83,68 \pm 2,09^*$	$70,25 \pm 1,73^*$	$70,09 \pm 1,77$	$71,27 \pm 1,77$	$73,27 \pm 1,46$

Примечание: * — $p < 0,01$; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Список литературы

1. Жданов Г.Г. Клофелин как компонент общей и регионарной анестезии / Жданов Г.Г., Харитонов Е.Б. // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 115-120.
2. Милютин А.Д. Сочетанное применение лидокаина, фентанила и клофелина для спинальной анестезии при операции кесарева сечения у пациенток с тяжелой формой позднего гестоза / Милютин А.Д., Черный А.И., Дятлова Л.И. // Современные наукоемкие технологии. — 2005. — № 1. — С. 70-71.
3. Chalikhonda S.A. Alpha2-adrenergic agonists and their role in the prevention of perioperative adverse cardiac events // AANA J. — 2009. — Vol. 77, № 2. — P. 103-108.
4. Chevrolet J.C. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill — significance and management / Chevrolet J.C., Joliet P. // Crit. Care. — 2007. — Vol. 11, № 3. — P. 214-218.
5. Comparative Effects of Single Shot Intrathecal Bupivacaine with Dexmedetomidine and Bupivacaine with Fentanyl on Labor Outcome / Fyneface-Ogan S., Gogo Job O., Enyindah C.E. // ISRN

Anesthesiology. — Vol. 2012. — Article ID816984, 6 pages; doi: 10.5402/2012/816984.

6. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial / Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L., Maze M., Girard T.D., Miller R.R. et al. // JAMA. — 2007. — Vol. 298, № 22. — P. 2644-2653.
7. Gabriel J.S. Alpha 2 agonists in regional anaesthesia and analgesia / Gabriel J.S., Gordin V. // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2001. — № 14. — P. 751-753.
8. The use of dexmedetomidine in anesthesia and intensive care: a review / Farag E., Argalious M., Abd-Elseyed A., Ebrahim Z., Doyle D.J. // Curr. Pharm. Des. — 2012. — Vol. 38, № 18. — P. 6257-65.
9. Wijeyesundera D.N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery / Wijeyesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — Vol. 7, № 4; doi: 10.1002/14651858.CD004126.pub2.

Получено 11.01.16 ■

Доморацький О.Е., Крилюк В.О., Созанський В.В., Рибак К.А., Крятченко О.Б.
 Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
 Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна

ЭФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ПРЕМЕДИКАЦІЇ СУЧАСНИМИ α -2 АГОНІСТАМИ В ПЕРИОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Резюме. α -2 адrenomіметики мають низку фармакодинамічних ефектів, таких як анксиолітичний, симпатолітичний, антиноцицептивний, що корисні в анестезіологічній практиці. З іншого боку, їх застосування обмежено небажаними ефектами: вираженою гіпотензією та брадикардією, особливо при взаємодії з анестетиками. На сьогодні в Україні доступні клонідин, що відомий давно, та дексмедетомідин — сучасний α -2 агоніст. Вивчено ефективність та безпеку премедикації дексмедетомідином у дозі 0,7 мкг/кг. Продемонстровано позитивні ефекти застосування дексмедетомідину в пацієнтів із абдомінальною хірургічною патологією.

Ключові слова: α -2 агоністи, премедикація, дексмедетомідин.

Domoratskyi O.E., Kryliuk V.O., Sozanskyi V.V., Rybak K.A., Kriatchenko O.B.
 National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine
 Kyiv Municipal Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

EFFICACY AND SAFETY OF PREMEDICATION BY MODERN α -2 AGONISTS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

Summary. α -2 agonists have a number of useful pharmacodynamic effects, such as anxiolytic, sympatholytic, antinociceptive ones, which are useful in the anesthesia practice. On the other hand, their use is limited by side effects: severe hypotension and bradycardia, especially in interaction with anesthetics. Today, in Ukraine there is available clonidine, well known for a long time, and dexmedetomidine — a modern α -2 agonist. We have studied the efficacy and safety of premedication using dexmedetomidine at a dose of 0.7 mcg/kg. Positive effects of dexmedetomidine in patients with abdominal surgical pathology were demonstrated.

Key words: α -2 agonists, premedication, dexmedetomidine.