

АНЕСТЕЗИОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

УДК 616.379-008.64:577.175.72]-089.5-085.225.2

А.А. Хижняк, Н.Д. Лантухова, Н.В. Лизогуб, Н.Д. Битчук
Харьковский национальный медицинский университет

ПРИМЕНЕНИЕ КЛОФЕЛИНА ВО ВРЕМЯ АНЕСТЕЗИИ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Исучено влияние клофелина в составе премедикации (2,5 мкг/кг) на управляемость гликемией у 38 больных с сахарным диабетом 2-го типа с явлениями инсулинорезистентности, подвергшихся urgentным лапароскопическим холецистэктомиям под многокомпонентной внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Обнаружено, что клофелин снижает потребность в инсулине. Средняя скорость введения — (0,058±0,010) ЕД/кг/ч в контрольной группе и (0,047±0,013) ЕД/кг/ч в основной группе. Клофелин также предупреждает увеличение уровня кортизола, развитие тахикардии (но не артериальной гипертензии) в ответ на интубацию трахеи. Достоверно снижает потребность в фентаниле — (5,74±1,73) мкг/кг/ч в контрольной группе и (4,49±1,28) мкг/кг/ч — в основной. Полученные результаты позволяют рекомендовать использовать клофелин (2,5 мкг/кг) в составе премедикации у больных с инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: гликозилированный гемоглобин, иммунореактивный инсулин, инсулинорезистентность, индекс НОМА, клофелин.

Проблемы хирургического лечения больных сахарным диабетом (СД) полностью не решены, тем более что половина больных с данной патологией нуждается в хирургическом лечении хотя бы раз в жизни [1, 2]. Одной из таких проблем является urgentное оперативное вмешательство у больных, страдающих СД 2-го типа в стадии декомпенсации на фоне инсулинорезистентности, являющейся следствием общего дефекта в системе узнавания глюкозы β-клетками или периферическими тканями, в результате чего наблюдается снижение глюкозостимулированного ответа β-клеток [2]. Инсулинорезистентность не в последнюю очередь связана и с активизацией при развитии хирургического стресс-ответа контринсулярных гормонов — адреналина, кортизола, гормона роста, которые активизируют гликогенолиз, глюконеогенез, протеолиз и липолиз, в результате чего могут развиваться тяжелая гипергликемия и кетоаци-

доз [3]. Инсулинорезистентность и развивающаяся вследствие нее компенсаторная гиперинсулинемия приводят к комплексу метаболических, гормональных и клинических нарушений, называемому метаболическим синдромом [4], для которого, в частности, характерно повышение индекса массы тела (ИМТ = масса/рост², кг/м²) [5].

О декомпенсации углеводного обмена при СД свидетельствует повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — гемоглобина, в котором β-концевой валин конденсирован с молекулой глюкозы. Гликозилирование — процесс неферментативный и длительный, поэтому содержание HbA1c является интегральным показателем степени компенсации углеводного обмена за длительный период — последние 60–90 суток. У здоровых этот показатель находится в пределах 4–6 %, у больных СД он может повышаться в 2–3 раза [6]. Соответствие между средней гликемией за последние 2–

© А.А. Хижняк, Н.Д. Лантухова, Н.В. Лизогуб, Н.Д. Битчук, 2011

3 місяця и уровнем HbA1c, по разным данным [7, 8], выглядят следующим образом:

HbA1c, %	Гликемия, ммоль/л
5	4,5
6	6–7
7	8,0–8,6
8	10,0–10,2
9	11,8–12,0
10	13,4–14,0
11	14,9–17,0
12	16,5–19,0

Степень инсулинорезистентности может быть оценена по индексу НОМА [9]:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{гликемия}_{[\text{ммоль/л}]} \times \text{ИРИ}_{[\text{мкМЕ/мл}]}}{22,5},$$

где ИРИ — уровень иммунореактивного инсулина (в норме 2–25 мкМЕ/мл). Индекс НОМА более 2,5 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

Определенный интерес представляет применение во время анестезии адренергических препаратов как анальгетиков, что связано с тесным взаимодействием эндогенной антиноцицептивной системы с вегетативной нервной системой. Главное место среди адреномиметиков, используемых для потенцирования анальгезии, занимает центральный α_2 -адреномиметик клофелин. Анальгетический эффект клофелина не связан с активацией опиатных рецепторов, при этом он обладает вегетонормализующими свойствами [10]. Действие клофелина выражается в некотором уменьшении адренергического ответа и подавлении секреции кортизола и β -эндорфинов [11], особенно в травматичные моменты операции, при этом практически не наблюдается влияния на углеводный обмен [12]. Клофелин в значительной мере отвечает предъявляемым к анальгетикам требованиям [13], потенцирует действие анестетических агентов, снижает потребность в опиатных анальгетиках [14].

Целью нашего исследования явилось изучение возможности улучшения управляемости гликемии во время многокомпонентной анестезии у больных с инсулинорезистентностью с помощью центрального α_2 -адреномиметика клофелина.

Материал и методы. В данное исследование включено 38 пациентов в возрасте от 50 до 77 лет, в среднем — (67,7±6,8) года, страдающих СД 2-го типа в стадии декомпенсации [уровень HbA1c — от 8,1 до 11,8 %, в среднем — (9,46±1,08) %] на фоне инсулинорезистентности (индекс НОМА более 2,5), которым в ургентном порядке выполняли лапароскопические холецистэктомии.

В день операции больные пропускали обычный прием сахароснижающих препаратов с использованием многокомпонентной внутривенной анестезии с ИВЛ, в качестве базового анестетика использовали тиопентал натрия. Длительность оперативного вмешательства составляла (49,8±6,9) мин, длительность анестезии — (110,2±9,3) мин.

Пациенты были разделены на две группы. Пациентам контрольной группы (n=20) после выполнения премедикации: атропин (7,7±1,9) мкг/кг, фентанил (1,3±0,2) мкг/кг, димедрол (0,23±0,07) мкг/кг — проводили индукцию тиопенталом натрия в дозе 2,5–3 мг/кг внутривенно болюсно. Интубацию трахеи выполняли после введения 2 мг/кг сукцинилхолина. Анестезию поддерживали тиопенталом натрия в дозе 2–3 мг/кг и фракционным введением фентанила в общей дозе (4,79±1,40) мг/кг. Интраоперационную миоплегию осуществляли внутривенным введением ардуана в дозе (0,06±0,03) мг/кг. Для коррекции гликемии готовили раствор инсулина 25 ЕД на 250 мл 0,9 % раствора NaCl; 50 мл этого раствора промывали систему для инфузии [15]. Скорость инфузии инсулина регулировали в зависимости от уровня гликемии, определяемого с помощью экспресс-теста, по следующей схеме [16, 17]:

Гликемия, ммоль/л	Скорость введения инсулина, ЕД/ч
< 4	0–1
5–10	2–4
10–15	5–8
15–20	6–12

При появлении тенденции к росту гликемии или отсутствию ожидаемого ее снижения скорость введения инсулина увеличивали. Одновременно проводили инфузию 5 % раствора глюкозы с постоянной скоростью 2–3 мл/кг/ч. Кристаллоидные растворы вводили со скоростью (0,12±0,05) мл/кг/мин.

Методика проведения анестезии у пациентов основной группы (n=18) отличалась только введением в состав премедикации клофелина в дозе 2,5 мкг/кг. Доза фентанила у пациентов этой группы составила (3,62±1,05) мкг/кг.

В течение анестезии контролировали среднее артериальное давление (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), гликемию, уровень кортизола и ИРИ, дозы инсулина и опиатных анальгетиков на следующих этапах: перед анестезией; в начале опе-

рации; в травматичный момент операции; в конце операции; через час после операции.

Результаты и их обсуждение. Исходные данные больных обеих групп достоверно не различались между собой (табл. 1).

Таблица 1. Исследованные показатели больных с СД 2-го типа на фоне инсулинорезистентности перед оперативным вмешательством

Показатель	Группа	
	контрольная	основная
ИМТ, кг/м ²	29,4±1,5	29,5±1,9
Гликемия, ммоль/л	9,6±1,4	9,9±1,2
Индекс НОМА	12,6±5,7	14,3±6,7
Кортизол, нмоль/л	579±129	609±97
САД, мм рт. ст.	108,6±10,7	107,3±9,1
ЧСС, мин ⁻¹	83,7±9,0	81,3±7,7

Как видно из данных табл. 1, у больных отмечалась избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м²), гипергликемия, значительное повышение индекса НОМА, тенденция к повышению уровня кортизола, артериальной гипертензии и тахикардии.

В течение анестезии исследованные показатели изменялись следующим образом.

Уровень гликемии и требуемая скорость введения инсулина перед операцией существенно не различались у пациентов обеих групп (рис. 1, 2). После интубации трахеи гликемия у пациентов контрольной группы немного повысилась — с (9,6±1,4) до (10,3±1,2) ммоль/л ($p>0,05$), а в основной — практически не изменилась — снижение с (9,9±1,3) до (9,8±1,0) ммоль/л ($p>0,05$). В тех же направлениях и также не существенно изменились и дозы инсулина: в контрольной группе доза повысилась с (0,050±0,019) до (0,059±0,017) ЕД/кг/ч ($p>0,05$), а в основной — снизилась с (0,054±0,020) до (0,053±0,014) ЕД/кг/ч ($p>0,05$). В наиболее травматичный момент операции эффективность инсулинотерапии оказалась достоверно различной в группах больных. Несмотря на то что в контрольной группе доза инсулина повысилась до (0,078±0,012) ЕД/кг/ч ($p<0,05$ по сравнению с дозой на предыдущем этапе), а в основной — только до (0,056±0,016) ЕД/кг/ч ($p>0,05$ по сравнению с дозой на предыдущем этапе), гликемия в основной группе достоверно не изменилась и составила (10,1±0,9) ммоль/л, в то время как в контрольной группе она повысилась до (11,1±0,9) ммоль/л.

Далее в обеих группах происходило снижение скорости инфузии инсулина и

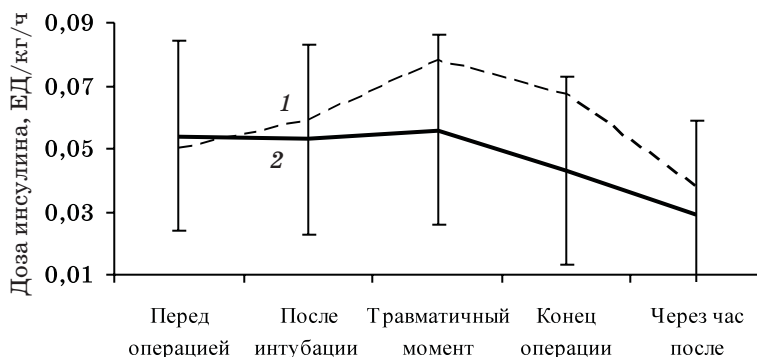


Рис. 1. Доза инсулина на этапах исследования у больных контрольной (1) и основной (2) групп

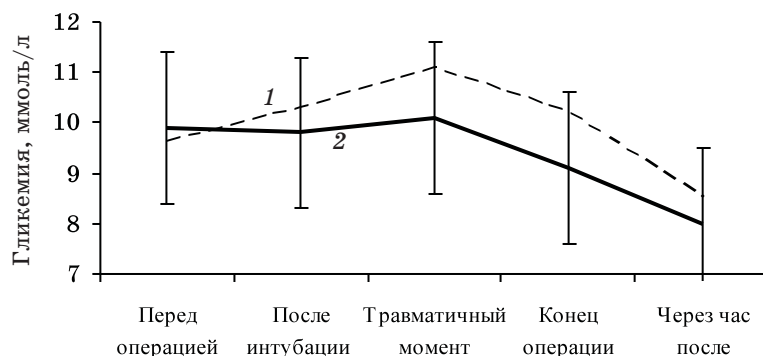


Рис. 2. Гликемия на этапах исследования у больных контрольной (1) и основной (2) групп

уровня гликемии, но и через час после операции сохранялись достоверные, хотя и менее выраженные, различия этих показателей: скорость введения инсулина составила в контрольной группе $(0,037 \pm 0,010)$ ЕД/кг/ч, а в основной — $(0,029 \pm 0,011)$ ЕД/кг/ч, гликемия — соответственно $(8,5 \pm 0,7)$ и $(8,0 \pm 0,6)$ ммоль/л ($p < 0,05$ для всех показателей).

Общая доза инсулина у больных контрольной группы в среднем составила $(8,81 \pm 1,49)$ ЕД, основной — $(6,97 \pm 1,48)$ ЕД ($p < 0,05$), а средняя скорость его введения равнялась в контрольной группе $(0,058 \pm 0,010)$ ЕД/кг/ч, в основной — $(0,047 \pm 0,013)$ ЕД/кг/ч ($p < 0,05$).

Уровень кортизола имел также различную динамику в исследованных группах (рис. 3). В контрольной группе этот показатель достоверно увеличился с (579 ± 129) до (658 ± 92) нмоль/л уже после интубации трахеи, а после проведения наиболее травматичного этапа операции достиг (803 ± 84) нмоль/л. Далее уровень кортизола у пациентов контрольной группы снижался и через час после операции уже достоверно не

отличался от исходного уровня — (658 ± 119) нмоль/л. У больных основной группы в течение всего оперативного вмешательства достоверных колебаний уровня кортизола не обнаружено, а с наиболее травматичного момента операции он оставался достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы. Через час же после операции этот показатель достоверно снизился относительно исходного уровня и составил (460 ± 50) нмоль/л против (644 ± 84) нмоль/л в травматичный момент и (609 ± 97) нмоль/л перед операцией.

Введение в состав премедикации клофелина сказалось и на гемодинамических показателях (табл. 2). Исходные САД и ЧСС, как и другие исходные показатели, в группах не имели достоверных различий. Прессорная реакция на интубацию трахеи клофелином не была подавлена: в контрольной группе САД повысилось со $(108,6 \pm 10,7)$ до $(117,3 \pm 6,5)$ мм рт. ст., а в основной — со $(107,3 \pm 9,1)$ до $(113,1 \pm 7,3)$ мм рт. ст. ($p > 0,05$ между группами). Что же касается ЧСС, то

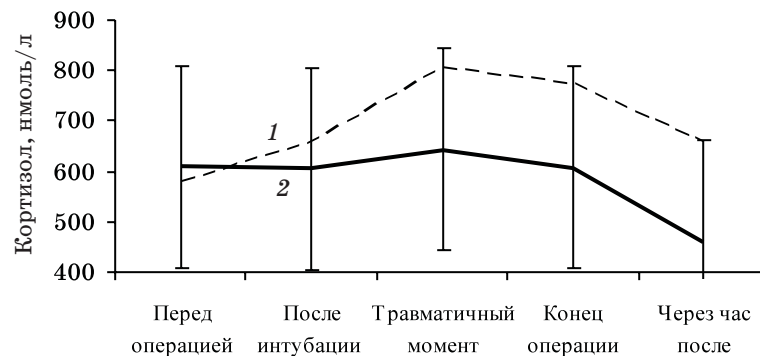


Рис. 3. Уровень кортизола на этапах исследования у больных контрольной (1) и основной (2) группы

Таблица 2. Гемодинамические показатели на этапах исследования у больных СД 2-го типа на фоне инсулинорезистентности

Показатель	Этап исследования	Группа	
		контрольная	основная
САД, мм рт. ст.	Перед операцией	108,6±10,7	107,3±9,1
	После интубации	117,3±6,5	113,1±7,3
	Травматичный момент	107,8±5,9	101,5±6,8
	Конец операции	105,9±5,7	95,7±8,4
	Через час после операции	100,3±8,6	94,4±7,3
ЧСС, мин ⁻¹	Перед операцией	83,7±9,0	81,3±7,7
	После интубации	88,9±7,8	79,2±5,5
	Травматичный момент	93,1±8,7	74,7±6,5
	Конец операции	86,7±8,3	69,9±6,7
	Через час после операции	78,7±7,9	69,6±6,2

клофелин ефективно предупреждал развитие тахикардии в ответ на интубацию трахеи: в контрольной группе ЧСС повысилась с $(83,7 \pm 9,0)$ до $(88,9 \pm 7,8)$ мин⁻¹ ($p < 0,05$), а в основной группе она даже незначительно снизилась с $(81,3 \pm 7,7)$ до $(79,2 \pm 5,5)$ мин⁻¹ ($p > 0,05$). Такое влияние клофелина на гемодинамические показатели во время интубации трахеи описано и в [18]. К наиболее травматичному моменту операции САД в контрольной группе вернулось к исходному повышенному уровню — $(107,8 \pm 5,9)$ мм рт. ст., а ЧСС продолжала увеличиваться и достигла $(93,1 \pm 8,7)$ мин⁻¹. В этот же момент в основной группе эти показатели составили соответственно $(101,5 \pm 6,8)$ мм рт. ст. и $(74,7 \pm 6,5)$ мин⁻¹ ($p < 0,05$). Такое соотношение между гемодинамическими показателями сохранялось до конца исследования: через час после операции в контрольной группе САД снизилось до уровня ниже исходного и составило $(100,3 \pm 8,6)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), но это оказалось достоверно выше, чем в основной группе — $(94,4 \pm 7,3)$ мм рт. ст. На этом же этапе исследования ЧСС в контрольной группе перестала достоверно отличаться от исходной — $(78,7 \pm 7,9)$ мин⁻¹, а в основной — стала достоверно ниже исходной — $(69,6 \pm 6,2)$ мин⁻¹.

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 травматичный момент операции отмечались артериальная гипертензия и тахикардия, что вынуждало повышать дозы опиатов. Скорость введения фентанила у пациентов контрольной группы составила $(5,74 \pm 1,73)$ мкг/кг/ч, а у пациентов основной группы — $(4,49 \pm 1,28)$ мкг/кг/ч ($p < 0,05$).

Таким образом, дополнительное торможение активности симпатoadренальной системы с помощью центрального α_2 -адреномиметика клофелина во время лапароскопиче-

ских холецистэктомий, проводимых под внутривенной анестезией на основе тиопентала натрия, у рассматриваемой категории больных делает гликемию более управляемой, позволяет уменьшить количество инсулина, используемого во время анестезии и снизить дозу наркотических анальгетиков, т. е. снизить степень инвазивности анестезии.

Выводы

1. Декомпенсация углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа сопровождается повышением уровня гликозилированного гемоглобина более 8 %, поэтому перед оперативным вмешательством у этой категории больных целесообразно контролировать данный показатель.

2. Одной из причин декомпенсации углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа является развитие инсулинорезистентности, в частности, вследствие повышения на фоне хирургического стресс-ответа уровня контринсулярных гормонов, являющихся в то же время гормонами стресса.

3. Снижение активности симпатoadренальной системы с помощью центрального α_2 -адреномиметика клофелина во время лапароскопических холецистэктомий, проводимых под внутривенной анестезией на основе тиопентала натрия, у больных сахарным диабетом 2-го типа с явлениями инсулинорезистентности улучшает управляемость гликемией, а также снижает потребность в наркотических анальгетиках без дополнительного угнетения ЦНС и внешнего дыхания.

4. Целесообразны дальнейшие поиски безопасных методов снижения напряженности стрессорных реакций во время оперативных вмешательств у больных с инсулинорезистентностью. Одним из направлений этих поисков может быть изучение влияния современных общих анестетиков, а также методов регионарной анестезии на углеводный обмен и уровень контринсулярных гормонов.

Список литературы

1. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М. : Универсум Паблшинг, 2000. — 240 с.
2. Неймарк М. И. Периоперационный период в эндокринной хирургии / М. И. Неймарк, А. П. Калинин. — М. : Медицина, 2003. — 336 с.
3. Schricker T. Type 2 diabetes mellitus and the catabolic; sponse to surgery / T. Schricker, R. Gougeon, L. Eberhart // Anesthesiology. — 2005. — Feb. — V. 102 (2). — P. 320–326.
4. Чиркин А. А. Пути оптимизации выявления и наблюдения больных с признаками метаболического синдрома / А. А. Чиркин, С. А. Голубев // Медицинские новости. — 2002. — № 10. — С. 23–29.

5. Мейлах В. Л. Лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка в лечении больных морбидным ожирением : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / В. Л. Мейлах. — М., 2009. — 50 с.
6. Шлапак І. П. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога / І. П. Шлапак, О. А. Галушко. — К. : Книга плюс, 2010. — 160 с.
7. Рекомендации Американской диабетической ассоциации по оказанию медицинской помощи больным сахарным диабетом 2010 года // Здоров'я України. — 2010. — № 4. — С. 27–28.
8. Эндокринология / [Боднар П. Н., Михальчин Г. П., Комиссаренко Ю. И., Приступок А. М.]. — Винница : Нова книга, 2007. — 344 с.
9. Metabolic precursors of hypertension / S. M. Haffner, H. Miettinen, S. P. Gaskill [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1996. — V. 156. — P. 1994–2000.
10. Береснев О. В. Клінічна фармакологія наркотичних анальгетиків / О. В. Береснев, К. Г. Михневич // Клінічна фармакологія. — Харків, 1995. — Т. 2. — С. 240–262.
11. Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response / H. Kehlet // Reg. Anesth. — 1996. — V. 21 (6S). — P. 35–37.
12. 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.
13. 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.
14. Геодакян О. С. Клиническое использование клонидина (Клофелина) в анестезиологии / О. С. Геодакян, Л. Е. Цыпин // Вестник интенсивной терапии. — 2000. — № 4. — С. 76–81.
15. Противодиабетическая терапия при хирургических вмешательствах / Ю. Антоненко, В. Кузьменко, В. Антоненко [и др.] // Новая медицина тысячелетия. — 2008. — № 1. — С. 24–29.
16. 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.
17. Уоткинс П. Дж. Сахарный диабет / П. Дж. Уоткинс ; [пер. с англ.]. — М. : Изд-во Бином, 2006. — 134 с.
18. Preanaesthetic medication with clonidine // P. M. C. Wright, U. A. Carabine, S. McClune [et al.] // Br. J. Anaesth. — 1990. — V. 65. — P. 628–632.

А.А. Хижняк, Н.Д. Лантухова, М.В. Лизогуб, М.Д. Бітчук

ЗАСТОСУВАННЯ КЛОФЕЛІНУ ПІД ЧАС АНЕСТЕЗІЇ У ХВОРИХ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Вивчено вплив клофеліну у складі премедикації (2,5 мкг/кг) на керуваність глікемією у 38 хворих із цукровим діабетом 2-го типу з явищами інсулінорезистентності, яким були виконані ургентно лапароскопічні холецистектомії під багатокомпонентною внутрішньовенною анестезією зі штучною вентиляцією легень. Виявлено, що клофелін знижує потреби в інсуліні. Середня швидкість введення — (0,058±0,010) ОД/кг/год у контрольній групі та (0,047±0,013) ОД/кг/год в основній групі. Клофелін також попереджає збільшення рівня кортизолу, розвиток тахікардії (але не артеріальної гіпертензії) у відповідь на інтубацію трахеї. Вірогідно знижує потребу у фентанілі — (5,74±1,73) мкг/кг/год у контрольній групі та (4,49±1,28) мкг/кг/год — в основній. Отримані результати дозволяють рекомендувати використовувати клофелін (2,5 мкг/кг) у складі премедикації у хворих з інсулінорезистентністю.

Ключові слова: глікозильований гемоглобін, імунореактивний інсулін, інсулінорезистентність, індекс НОМА, клофелін.

A.A. Khyzhnjak, N.D. Lantuhova, N.V. Lizogub, N.D. Bitchuk

CLOPHELIN ADMINISTRATION DURING SURGICAL ANESTHESIA IN PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE ON THE BASE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The influence of premedication with clophelin (2,5 µg/kg) on the glycaemia control is studied in 38 patients with type 2 diabetes mellitus with insulin resistance during laparoscopic cholecystectomy under intravenous anesthesia with mechanical ventilation. It was founded, that clophelin decreases the requirements for insulin. The speed of insulin infusion was (0,058±0,010) U/kg/h in patients of the group of control and (0,047±0,013) U/kg/h in patients of the main group. Clophelin also prevents increasing of cortisol level and tachycardia (but not arterial hypertension) during and after intubation. It also decreases requirements for pentanyl: (5,74±1,73) µg/kg/h in patients of the control group and (4,49±1,28) µg/kg/h in patients of the main group. The obtained data allows us to recommend premedication with clophelin (2,5 µg/kg) for patients with insulin resistance.

Key words: glycosylated hemoglobin, immunoreactive insulin, insulin resistance, index HOMA, clophelin.

Поступила 02.12.10