

Интраоперационное развитие критической брадиаритмии на фоне применения дексмететомидина

Клиническое наблюдение

А. В. Шмигельский, А. А. Полупан, А. С. Куликов, А. М. Арефьев

ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко», ФАНО, 125047, Москва

Intraoperative developing of critical bradyarrhythmia while applying of dexmedetomidine. Clinical observation

A. V. Shmigel'skiy, A. A. Polupan, A. S. Kulikov, A. M. Arefiev

FSBI "Burdenko Scientific Research Neurosurgery Institute", FASO, 125047, Moscow

В статье описываются особенности применения современного седативного препарата дексмететомидина в нейрохирургической практике. Отмечены основные фармакологические эффекты, возможные побочные эффекты, в том числе наиболее частый из них – брадикардия. В отдельных случаях брадиаритмия может носить критический характер, требующий от анестезиолога решительных действий. Описанию и подробному обсуждению подобного случая, отмеченного авторами при проведении седации дексмететомидином для выполнения каротидной эндартерэктомии в сознании, и посвящена данная работа. *Ключевые слова:* дексмететомидин, побочные эффекты дексмететомидина, каротидная эндартерэктомия.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (4): 54–58

The paper describes application features of the modern sedative drug dexmedetomidine in neurosurgical practice. The authors marked the main pharmacologic effects as well as possible side effects including the most frequent one that is bradycardia. In some cases bradyarrhythmia may become critical and demand decisive action from anesthesiologist. The paper is devoted to describing and discussing of similar clinical case, registered by the authors during providing of sedation by dexmedetomidine to perform carotid endarterectomy in conscious. *Key words:* dexmedetomidine, side effects of dexmedetomidine, carotid endarterectomy.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (4): 54–58 (In Russ.)

Применение современного седативного препарата дексмететомидина (зарегистрирован в России в 2011 г.) имеет ряд явных преимуществ. Выраженный седативный и анксиолитический эффекты, симпатолитический, а также анальгетический, позволяют эффективно применять этот препарат для седации больных, оперированных в условиях регионарной анестезии и сохраненного сознания. В нейрохирургической практике такие условия необходимы для проведения тестирования больного во время операции. Например: при краниотомии в сознании для удаления опухолей, находящихся в сенсомоторной речевой зоне; при каротидной эндартерэктомии на этапе пережатия ВСА; а также на этапе установки электродов в глубинные структуры мозга при функциональных нейрохирургических вмешательствах. Спокойное и безразличное состояние больного во время операции и его полная контактность на этапе тестирования делает дексмететомидин уникальным препаратом. В то же

время на фоне применения дексмететомидина отмечается умеренное снижение артериального давления и иногда резко выраженная брадикардия, что требует уменьшения вводимой дозы.

Основные фармакологические эффекты дексмететомидина обусловлены его селективным воздействием на α_2 -адренорецепторы. Воздействие именно на этот подтип адренорецепторов, локализованных на пресинаптической мембране нейронов, более чем в полторы тысячи раз сильнее, чем на α_1 -адренорецепторы. Активация α_2 -адренорецепторов ведет к снижению выброса норадреналина в синаптическую щель и, соответственно, к снижению активности синаптической передачи. Реализация отрицательного хронотропного эффекта — сложный механизм, состоящий из различных компонентов. Считается, что при сравнительно низкой скорости инфузии этот эффект обусловлен центральным воздействием дексмететомидина на рецепторы, локализованные в голубом пятне ствола головного мозга. Помимо седативного эффекта это ведет к подавлению активности симпатической нервной системы и соответствующему росту активности

Для корреспонденции:

Шмигельский Александр Владимирович, e-mail: ashmig@nsi.ru

Correspondence to:

Aleksandr Shmigel'skiy, e-mail: ashmig@nsi.ru

блуждающего нерва, что и реализуется в форме брадикардии и некотором снижении АД. При повышении скорости инфузии становится существенным воздействие дексмететомидина на периферические α_1 -адренорецепторы, локализованные в сосудистой стенке. Их активация ведет к повышению общего периферического сопротивления, росту АД и рефлекторному прогрессированию брадикардии.

Брадикардия является одним из самых частых и хорошо известных побочных эффектов дексмететомидина. Даже в инструкции к этому препарату (Дексдор®, Орион Фарма, Финляндия) отмечается, что этот эффект наблюдается в 13% случаев [1]. Обычно брадикардия течет достаточно благоприятно, что позволяет большинству специалистов рассматривать этот эффект как стабилизацию гемодинамики, в определенной степени защищающую сердце от интраоперационного стресса. Однако в отдельных случаях брадиаритмия может носить критический характер и потребовать от анестезиолога решительных действий.

Описанию одного из подобных случаев, отмеченных нами при проведении седации дексмететомидином для выполнения каротидной эндактомии в сознании, и посвящена данная работа.

Пациентка Д., 79 лет, поступила в ИНХ в июне 2015 г. с жалобами на шаткость при ходьбе, ухудшение памяти, онемение в правых конечностях.

Из анамнеза: ГБ 3 ст., риск 4; ИБС, стенокардия напряжения; глаукома; варикозная болезнь вен нижних конечностей, хр. холецистит в стадии ремиссии, хр. панкреатит в стадии ремиссии, язвенная болезнь 12 п. к. в стадии ремиссии, хр. бронхит курильщика (курит полпачки в день в течение последних 50 лет). Перенесла аппендэктомию более 10 лет назад, операцию по поводу паховой грыжи 7 лет назад и флебэктомию 3 года назад. Постоянно принимает: лозап 50 мг днем, ноотропил по 120 мг утром и днем, делицид 400 мг × 2 раза в день, кардиомагнил 75 мг вечером, аторис 10 мг на ночь, конкор 2,5 мг утром.

Считает себя больной в течение месяца, когда появились слабость и онемение в правой руке и ноге.

Соматический статус: состояние удовлетворительное, нормостеник, нормального питания, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, послеоперационные рубцы. Дыхание свободное, жесткое, проводится во все отделы легких, хрипов крепитации нет. ЧДД 17 в мин. Гемодинамика стабильная, сердечный ритм правильный, тоны сердца ослаблены. АД 130/80 мм рт. ст. ЧСС 74 в мин. Физиологические отправления не нарушены.

Неврологический статус: в сознании, контактна, ориентирована в месте, пространстве и личности, самокритика сохранена. Менингеальных знаков нет. Легкие мнестические расстройства. Слух снижен. Глотание и фонация не нарушены. Активные и

пассивные движения сохранены. Мышечный тонус несколько снижен в правых конечностях. Сухожильные рефлексы без четкой асимметрии. Оценка по шкале Карновского 80 баллов.

В анализах: гликированный Hb по верхней границе нормы – 6,1%, D-димер 950 нг/мл (верхняя граница нормы 500 нг/мл), общ. белок 61 г/л, альбумин 30 г/л, Cl 108 ммоль/л, К – 4,0 ммоль/л. Все остальные показатели в пределах референсных значений.

На ЭКГ: ритм синусовый. Отклонение электрической оси сердца влево. Блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки изменения миокарда вследствие недостаточности коронарного кровообращения (Зубец Р: P1+, P2+, P3+; Зубец Q: Q1-, Q2-, Q3-; Сегмент ST - снижен в II, III, AVF, V3-6; Зубец T: T1+, T2-, T3-, Tavl+, Tavf-, Tv2-Tv6-).

При **УЗИ**-обследовании брахиоцефальных артерий от 08.06.2015: атеросклеротический стеноз левой ВСА до 90–95%, правой ВСА до 60–70%. Консультирована в ИНХ. Госпитализирована для хирургического лечения – каротидная эндактомия (КЭАЭ) слева в условиях регионарной анестезии. Регионарная анестезия стала методом выбора в связи с сопутствующей патологией, возрастом больной и невозможностью проведения ТК УЗДГ в связи с отсутствием «височного ультразвукового окна». Анестезиологический риск по ASA III ст., периперационный риск 4 ст. по Sundt.

Пациентка поступила в операционную с АД 160/60 мм HgPs 82 в мин. Налажена подача O_2 через назальный катетер 5 л/мин, катетеризирована периферическая вена, наложена капельная, медленная инфузия раствора калия и магний аспарагината (КМА), инфузия дексмететомидина через инфузомат – 1,27 мкг/кг/ч. Катетеризирована *a. radialis* для прямого измерения АД. Мониторинг: ЭКГ – 5 каналов, пульсоксиметрия с оценкой перфузии, накожная термометрия; из дополнительных опций – двусторонняя церебральная оксиметрия. Проведена поверхностная и глубокая блокады шейного сплетения ропивакаином: нарופן 0,75% – 20,0 мл. Введение препарата строго после аспирационной пробы, все пробы отрицательные.

Через 20 мин после начала инфузии дексмететомидина на фоне окончания блокады шейного сплетения больная пожаловалась на плохое самочувствие. Пульс прогрессивно снизился до 30–25 в мин (рис. 1). АД 120/85 мм рт. ст., с последующим снижением до 75/45 мм рт. ст. Контакт с больной затруднен, сознание спутанное. На мониторе ЭКГ – резкое уширение комплекса QRST (рис. 2). Ситуация расценена как критическая брадиаритмия, ассоциированная с инфузией дексмететомидина. Прекращено введение препарата. Установлена ларингеальная маска, начата вспомогательная вентиляция легких в режиме СРАР, O_2 – 50%. Атропин не применялся в связи с наличием у больной глаукомы. Экстренно установлен временный водитель ритма через правую подключичную вену. Первая попытка была неудачной, что могло быть связано

как с прохождением электрода в противоположную подключичную вену, так и с невозможностью навязать ритм в точках касания правого предсердия. Рентген-контроль не проводился. Повторная попытка установки электрода, после перекалывания в той же правой подключичной области, оказалась удачной и достаточно быстро позволила навязать ритм – 60 в мин. Через 40 мин от появления симптоматики восстановился собственный ритм 64 в мин (рис. 3, 4). Больная в сознании контактна, адекватна, неврологический дефицит не усугубился. Через 4 ч на фоне стабильного состояния больная повторно взята в операционную. Под регионарной анестезией на фоне седации мидазоламом выполнена каротидная эндартерэктомия слева. Больная стабильная, осложнений нет. На 2-е сут временный водитель ритма удален.

На сегодняшний день в ИНХ проведено более 180 операций в условиях седации дексмедетомидином: каротидная эндартерэктомия – 132, краниотомии в сознании – 46; установка стимулирующих

электродов в глубинные отделы мозга – 8 вмешательств. Применение этого препарата позволяет адекватно провести нейрофизиологическое тестирование пациентов во время нейрохирургических и сосудистых вмешательств. В то же время спокойный, практически неподвижный больной, безразличный к необычной для него операционной обстановке, позволяет хирургам комфортно работать.

Эффекты дексмедетомидина при инфузии в терапевтических дозировках развиваются постепенно, в течение 15–20 мин. Одним из самых ранних и очевидных проявлений его действия являются снижение и стабилизация ЧСС, характерные для абсолютного большинства пациентов. Нередко пульс опускается ниже традиционного предела нормальных значений – по нашим данным, эпизоды брадикардии ниже 45 уд/мин наблюдаются в 18% случаев. Эти эпизоды, за редким описанным выше исключением, не проявлялись

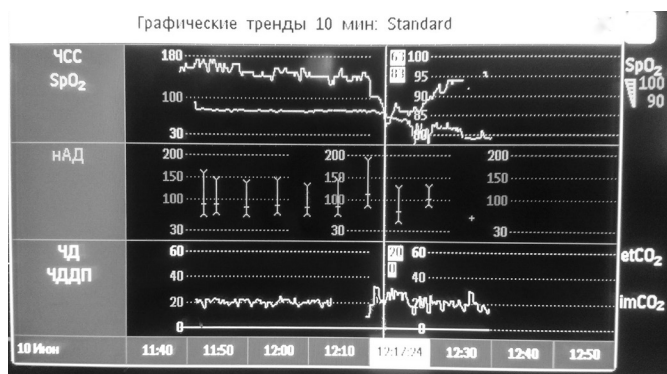


Рис. 1. Экран интраоперационного монитора с трендами (ЧСС, SpO₂, АД, ЧДД)

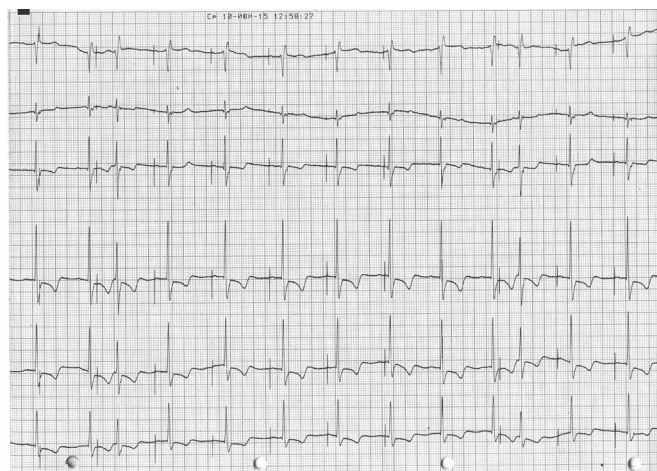


Рис. 3. ЭКГ на фоне работающего кардиостимулятора



Рис. 2. Экран интраоперационного монитора. Развитие экстремальной брадикардии



Рис. 4. Монитор. Самостоятельный ритм

в виде синкопальных состояний и были успешно скорректированы с помощью снижения дозы дексмететомидина.

Отказ от введения атропина в описанной ситуации был обусловлен двумя факторами. Первый – это наличие у больной глаукомы, при которой введение атропина противопоказано. Второй причиной было то, что мы по имеющимся у нас данным не могли достоверно определить, что развившаяся экстремальная брадикардия является следствием полной атриовентрикулярной блокады или крайним проявлением состояния слабости синусового узла – sinusarest. При последнем состоянии атропин мог бы дать желаемый положительный инотропный эффект, в то же время при развитии полной атриовентрикулярной блокады введение атропина могло бы усугубить ситуацию.

Интересно, что дооперационный анализ клинических данных и анамнез не позволяют точно предсказать выраженность снижения ЧСС, которое будет наблюдаться у пациента на фоне действия препарата. В частности, рассматриваемая пациентка безусловно имела некоторые изменения на ЭКГ – блокада правой ножки пучка Гиса. Однако в практике ведения пациентов, страдающих распространенным атеросклерозом и оперированных по поводу стеноза внутренней сонной артерии в ИНХ, это нельзя назвать исключительным случаем. Не является редкостью среди такого рода пациентов в нашем институте и использование дексмететомидина.

Безусловно, даже инструкции к дексмететомидину, как к Дексдору® (Орион Фарма, Финляндия) [1], так и к Precedex® (Hospira, США) [2], предупреждают врача об опасности развития брадикардии (в таких случаях производитель рекомендует применять подъем ног и м-холиноблокаторы). Основная опасность в этом смысле связана с блокадой синусового узла, характерной для передозировки большинства препаратов с отрицательным хронотропным эффектом. Производители отмечают, что при использовании дексмететомидина существует риск полной остановки синусового узла, что может повлечь за собой остановку сердца.

Такого рода длительная остановка синусового узла, для коррекции которой потребовались двукратное введение атропина и применение непрямого массажа сердца, описана, в частности, в работе Pedenetal [3]. В работе Bharati с соавт. [4] представлено еще 6 случаев остановки сердечной деятельности на фоне инфузии дексмететомидина.

Следует отметить, что воздействие дексмететомидина на проводящую систему сердца может быть более комплексным. В этом аспекте интересна работа Hammeretal. [5]. Авторы оценивали электрофизиологические параметры сердца с помощью

предустановленных внутрисердечных электродов у детей, которым проводилось интервенционное лечение суправентрикулярных тахикардий. В работе выявлено подавляющее воздействие дексмететомидина как на синусовый, так и на атриовентрикулярный узлы.

Клиническая значимость этих данных доказывается и отдельными наблюдениями полного АВ-блока на фоне введения дексмететомидина. В частности, в работе Chrysostomou С. с соавт. [6] дексмететомидин эффективно применялся в периоперационном периоде для лечения тахикардии у 14 больных с некардиохирургической патологией. У одного из этих пациентов развилась полная АВ-блокада.

Takata К. с соавт. [7] также описывают развитие атриовентрикулярной блокады у мужчины 56 лет, после открытого кардиохирургического вмешательства на фоне послеоперационной седации дозами дексмететомидина 0,3 мкг/кг/ч. В течение 90 мин отмечалось постепенное увеличение интервала PQ с последующим развитием АВ-блокады и остановки сердца. Через 15 мин на фоне реанимационных мероприятий сердечный ритм восстановился. Пациент выписался без неврологического дефицита.

В той же работе авторы приводят таблицу описанных в литературе 16 случаев развития АВ-блокады (6 из них Bharati с соавт. [4]). При анализе имеющихся наблюдений авторы отмечают, что не было связи между низкими дозами вводимого препарата и возникшим осложнением. Также они пишут, что 16 пациентов разделились на 2 группы: 1-ю составили пациенты, у которых снижение АД сопровождалось нарастающей брадикардией и фатальным сердечно-сосудистым коллапсом, у большинства этих пациентов отмечались нарушения проводимости сердца в той или иной степени. Вторую группу составили пациенты, у которых блокада развилась без признаков снижения АД и без каких-либо предоперационных факторов, указывающих на возможные периоперационные осложнения. Также авторы указывают, что при наличии полной АВ-блокады навязывание ритма с помощью кардиостимулятора выше самой блокады будет неэффективным, в связи с полным отсутствием проведения по АВ-узлу. Эффективным может быть навязывание ритма ниже развившейся АВ-блокады — в желудочке, а самым эффективным способом восстановления сердечного ритма является отдельная и синхронизированная стимуляция предсердий и желудков.

Немногочисленность публикуемых наблюдений говорит о том, что критические нарушения ритма на фоне применения дексмететомидина

достаточно редкие, но в то же время грозные осложнения, которые нельзя не учитывать и которые сложно прогнозировать. Безусловно, особого внимания к контролю ЧСС требуют пациенты с предрасполагающей аритмией, нельзя забывать, что АВ-блок II–III степени следует рассматривать как противопоказание к применению этого препарата. Отказ от начального нагрузочного болюсного введения дексмедетомидина представляется нам также вполне разумной рекомендацией для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Наличие возможности установки временного водителя ритма и подходящего электрода позволяет эффективно и безопасно решить проблему некупируемой брадикардии.

Несомненно, что описанные выше тяжелые осложнения не умаляют перспективности использования дексмедетомидина для седации в анестезиологии и интенсивной терапии. Однако мы считаем, что анестезиологи и реаниматологи, работающие с этим препаратом, должны быть готовы к развитию неблагоприятного сценария, это может спасти жизнь их пациентов.

Литература

1. Орион Фарма Россия [Официальный сайт] URL: http://www.orionpharma.ru/OrionPharmaRU_Global/ProductInstructionsPDF/%D0%98%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%BD%D0%B0%20%D0%94%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%B4%D0%BE%D1%80.pdf
2. Hospira [Официальный сайт] URL: http://precedex-ph.hospira.com/_docs/PrecedexPI.pdf
3. Peden C. J1., Cloote A. H., Stratford N., Prys-Roberts C. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia*. 2001 May; 56(5): 408–413.
4. Bharati S1., Pal A., Biswas C., Biswas R. Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dexmedetomidine: a case series and review of published case reports. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011 Dec; 49(4): 165–167.

5. Hammer G. B1., Drover D. R., Cao H., Jackson E. et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg*. 2008 Jan; 106(1): 79–83.
6. Chrysostomou C1, Beerman L, Shiderly D, Berry D. et al. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth Analg*. 2008 Nov; 107(5): 1514–1522.
7. Takata K1., Adachi Y. U., Suzuki K., Obata Y., Sato S., Nishiwaki K. Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during atrial pacing: a case report and review of the literature. *DJ Anesth*. 2014 Feb; 28(1): 116–120.

References

1. Orion FARma Russia [Official Site]. Available at: http://www.orionpharma.ru/OrionPharmaRU_Global/ProductInstructionsPDF/%D0%98%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%BD%D0%B0%20%D0%94%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%B4%D0%BE%D1%80.pdf (In Russian)
2. Hospira [Официальный сайт] URL: http://precedex-ph.hospira.com/_docs/PrecedexPI.pdf
3. Peden C. J., Cloote A. H., Stratford N., Prys-Roberts C. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia*. 2001 May; 56(5): 408–413.
4. Bharati S1., Pal A., Biswas C., Biswas R. Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dexmedetomidine: a case series and review of published case reports. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011 Dec; 49(4): 165–167.
5. Hammer G. B1., Drover D. R., Cao H., Jackson E. et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg*. 2008 Jan; 106(1): 79–83.
6. Chrysostomou C1, Beerman L, Shiderly D, Berry D. et al. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth Analg*. 2008 Nov; 107(5): 1514–1522.
7. Takata K1., Adachi Y. U., Suzuki K., Obata Y., Sato S., Nishiwaki K. Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during atrial pacing: a case report and review of the literature. *DJ Anesth*. 2014 Feb; 28(1): 116–120.