

Арефьев А.М., Лубнин А.Ю., Куликов А.С.
ДЕКСМЕДЕТОМИДИН VS КЛОФЕЛИН.
ОПТИМАЛЬНОЕ СРЕДСТВО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
ВО ВРЕМЯ ПРОБУЖДЕНИЯ ПОСЛЕ КРАНИОТОМИИ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Бурденко»
Минздрава РФ, 125047, Москва

В настоящей статье речь идет о сравнении 2 препаратов из группы альфа-адреноагонистов: клофелина и дексмететомидина, в контексте их влияния на качество пробуждения у больных нейрохирургического профиля. При исследовании 2 групп пациентов авторами не было выявлено явного преимущества или недостатка каждого препарата, оба они оказались пригодны для успешного решения поставленных задач.

Ключевые слова: клофелин, дексмететомидин, послеоперационное пробуждение.

Для цитирования: Арефьев А.М., Лубнин А.Ю., Куликов А.С. Дексмететомидин vs клофелин. Оптимальное средство предупреждения гемодинамических реакций во время пробуждения после краниотомии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2018; 12 (4): 222–226. DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/1993-6508-2018-12-4-222-226>.

Для корреспонденции: Арефьев Александр Михайлович, аспирант отделения анестезиологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Бурденко» Минздрава РФ, 125047, Москва. E-mail: aarefiev@nsi.ru

Arefiev A.M., Lubnin A.Yu., Kulikov A.S.

**DEXMEDETOMIDINE VS CLONIDINE. THE BEST MEDICATION OF PREVENTION
OF HEMODYNAMIC RESPONSE DURING AWAKENING AFTER CRANIOTOMY**

*N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
125047, Moscow, Russia*

The paper is devoted to comparison of two drugs from the group of alpha-adrenoagonist: clonidine and dexmedetomidine, in the context of their impact on the quality of awakening in patients with neurosurgical profile. In the study of two groups of patients, the authors did not reveal a clear advantage or disadvantage of each drug, both of them were appropriate for the successful solution of the tasks.

Key words: clonidine, dexmedetomidine, postoperative awakening.

For citation: Arefiev A.M., Lubnin A.Yu., Kulikov A.S. Dexmedetomidine vs clonidine. The best medication of prevention of hemodynamic response during awakening after craniotomy. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2018; 12 (4): 222–226. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/1993-6508-2018-12-4-222-226>.

For correspondence: Aleksandr M. Arefiev, PhD Student of the department of anesthesiology, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125047, Moscow, Russia. E-mail: aarefiev@nsi.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Arefiev A.M. 0000-0001-5864-3795

Kulikov A.S. 0000-0002-2852-6544

Lubnin A.Yu. 0000-0003-2595-5877

Received 10 September 2018

Accepted 14 November 2018

Послеоперационное пробуждение является одним из самых критичных для пациента этапов анестезиологического обеспечения в частности и всего лечения в целом. В этот сложный период должен произойти в определенной последовательности целый ряд собы-

тий, после которых пациент может быть безопасно экстубирован и доступен продуктивному контакту.

К наиболее значимым физиологическим процессам, происходящим во время этого периода, можно отнести:

- полное восстановление нейромышечной проводимости для совершения в полном объеме дыхательных движений и кашля;
- полное восстановление активности дыхательного центра и естественного триггирования вдоха;
- возвращение рефлексов с трахеи и гортани для реализации защитных механизмов естественного поддержания проходимости дыхательных путей;
- восстановление сознания, достаточного для выполнения команд и самостоятельных приспособительных реакций к изменяемым условиям среды.

При этом пациент должен быть экстубирован в тот момент, когда осознание происходящего не достигло психологически и физиологически дискомфортного предела. Для нейрохирургического больного послеоперационное пробуждение особенно важно, т. к. гемодинамические реакции, сопровождаемые посленаркозное пробуждение, могут повышать ВЧД и нарушать баланс показателей интракраниальной системы. Кроме того, нейрохирургический пациент должен быть максимально рано доступен неврологическому контролю, что порой является решающим в диагностике качества нейрохирургической помощи. Таким образом, одна из задач современной нейроанестезиологии – создание всех необходимых условий для «качественного» и безопасного пробуждения пациента, используя особые фармакологические подходы.

Впервые клиницисты столкнулись с проблемой нивелирования гемодинамических реакций пациента на интубационную трубку при седации в ОРИТ. Клонидин, агонист-2-адренорецепторов, был введен в клиническую практику в качестве антигипертензивного препарата более 25 лет назад. Кроме использования в качестве антигипертензивного препарата, клонидин использовался при многих состояниях, начиная от психиатрической патологии и кончая лечением детей с задержкой роста. В ветеринарной практике в течение нескольких лет он использовался в качестве анестетика. Экспериментальные и клинические исследования привели к тому, что в течение последних лет внимание анестезиологов сфокусировано на использовании препаратов этого класса в качестве препаратов для анестезии. Последней тенденцией является разработка и использование таких суперселективных препаратов, как дексметомидин. Дексметомидин, современный аналог клонидина, был зарегистрирован в США и разрешен к использованию в интенсивной терапии в качестве седативного средства в 1999 г. [1]. Препараты этого класса оказывают центральный симпатолитический эффект, вызывают анксиолизис и седацию, пролонгируют действие анестетиков, нивелируют гипердинамическую реакцию сердечно-сосудистой системы на интубацию трахеи, операционную травму и

экстубацию [2]. Вышеописанные эффекты, на наш взгляд, весьма благоприятны у пациентов нейрохирургического профиля, и перспективны в клиническом применении.

Таким образом, целью работы стало исследование влияния двух препаратов из класса α -2-адреномиметиков в форме короткой инфузии на финальных этапах нейрохирургического вмешательства на гемодинамические показатели и качество послеоперационного пробуждения.

Материалы и методы

После одобрения локальным этическим комитетом в проспективное исследование было включено 40 взрослых пациентов (старше 18 лет), подлежащих плановой краниотомии и прогнозируемому переводу в палату пробуждения отделения анестезиологии после операции. Соматический статус соответствовал ASA I-II.

Критерии исключения:

- исходно низкий уровень сознания,
- речевые нарушения
- неврологический дефицит, развившийся после оперативного вмешательства.

Все пациенты были распределены в 2 группы (Д и К), по 20 пациентов в каждой. Анестезиологическое обеспечение проходило по принятой в клинике методике: тотальная в/в анестезия с использованием пропофола и фентанила, регионарная анестезия линии разреза 0,75 % раствором ропивакаина. Инфузия пропофола в каждом случае производилась под контролем BIS-мониторинга с поддержанием целевых значений глубины анестезии 40–60 единиц. Миоплегия обеспечивалась введением рокурония во время индукции анестезии и поддерживалась с использованием TOF-монитора. После окончания основного этапа операции и начала ушивания твердой мозговой оболочки, в группе Д начиналась инфузия дексметомидина в дозе 0,5 мкг/кг/ч, в группе К – клонидина в дозе 1 мкг/кг/ч. Инфузия всех препаратов прекращалась в момент снятия системы для жесткой фиксации с головы пациента. По завершении операции и окончания инфузии пациент перемещался в палату пробуждения в условиях продолжающегося гемодинамического мониторинга, где и был пробужден, после чего экстубирован. Гемодинамические параметры (АД и ЧСС) фиксировались перед началом индукции, после ларингоскопии и интубации, после разреза, во время основного этапа операции, при зашивании раны, при пробуждении и экстубации, а также спустя 10 мин после экстубации. Было фиксировано время от отключения инфузии пропофола до экстубации.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Группа Д	Группа К
Возраст, г	45 ± 14	46 ± 12
Пол, м/ж	11/9	13/7
ASA	1,6	1,6
Вес, кг	76 ± 13	79 ± 21

Таблица 2. Характеристика операций

Показатель	Группа Д	Группа К
Длительность операции, мин	219 ± 43	221 ± 50
Расход пропофола, мг	1583 ± 510	1755 ± 621
Расход фентанила, мг	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2

Уровень седации и ажитации оценивался по шкалам RASS и ALDRETE во время пробуждения.

Результаты были статистически обработаны программой Statistica и представлены с учетом величины стандартного отклонения.

Результаты

Пациенты обеих групп не отличались по основным демографическим показателям (табл. 1).

Структура самих оперативных вмешательств по времени и расходу основных фармакологических препаратов также была сопоставима (табл. 2). Однако, несмотря на схожесть, в обе группы были включены достаточно разнообразные хирургические вмешательства (удаление опухолей и артериовенозных мальформаций, пластика основания черепа, клипирование аневризм), тем не менее, во всех случаях присутствовала краниотомия.

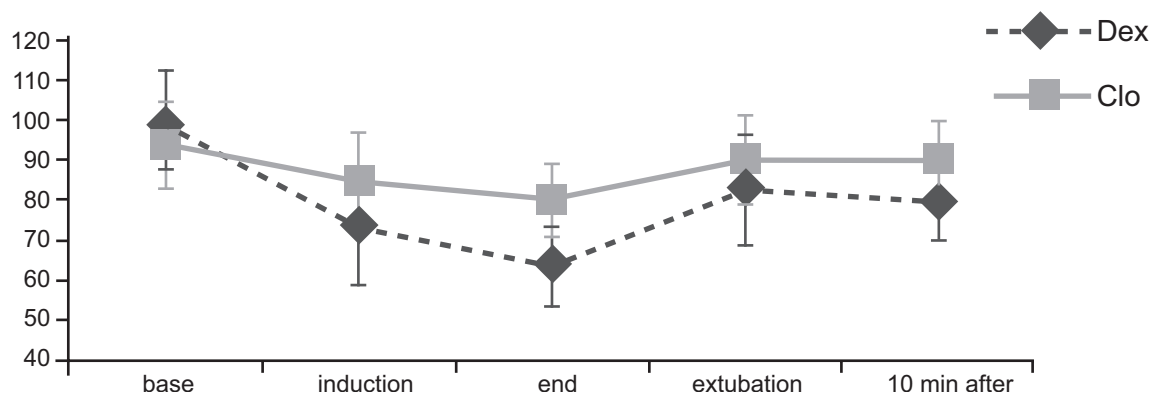


Рис. 1. Среднее АД на всех этапах операции

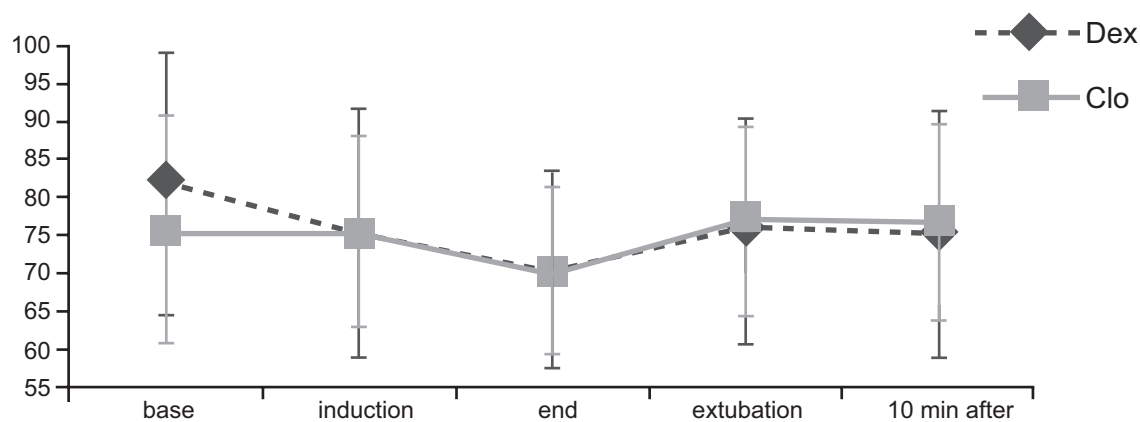
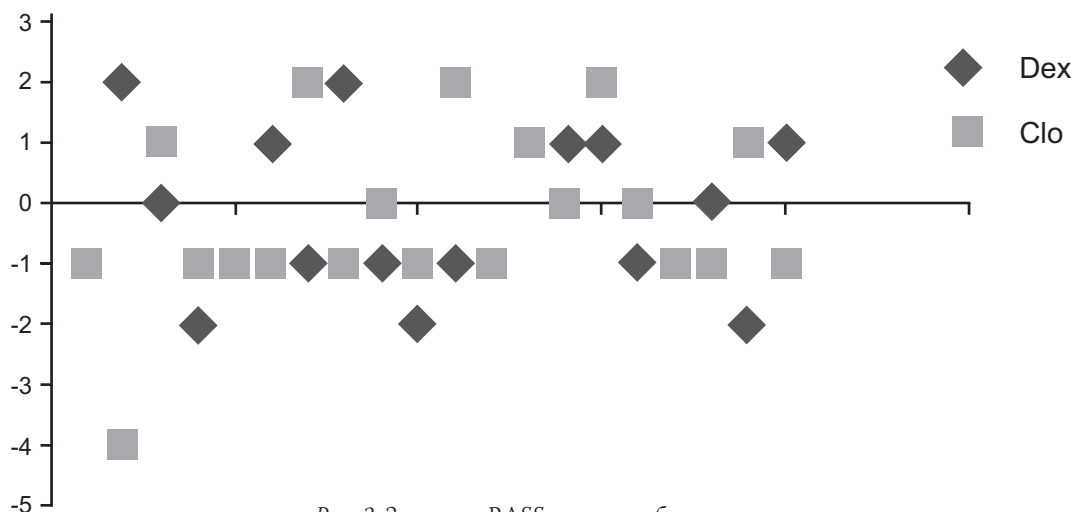


Рис. 2. Величина ЧСС на всех этапах операции



Сразу после пробуждения и экстубации эпизоды гипертензии были зафиксированы в 1 случае в группе Д и 2 случаях в группе К. В группе Д было зафиксировано более выраженное снижение среднего артериального давления (АДср) (рис. 1) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на этапе окончания операции перед пробуждением ($63 \pm 10,2$ мм рт.ст и 70 уд/мин в группе Д и $80 \pm 9,2$ мм рт.ст; 70 уд/мин в группе К) (рис. 2).

Гемодинамические параметры после пробуждения и экстубации выглядели следующим образом:

- в группе Д АДср было 82 ± 14 мм рт.ст., ЧСС – 75 ± 15 уд/мин;
- в группе К – АДср 90 ± 11 мм рт.ст., ЧСС 77 ± 12 уд/мин.

АДср и ЧСС спустя 10 мин после экстубации составили:

80 ± 10 мм рт.ст и 75 ± 16 уд/мин в группе Д;

90 ± 10 мм рт.ст и 77 ± 13 уд/мин в группе К.

Во времени пробуждения не было зафиксировано значительной разницы между двумя группами (30 ± 35 мин в группе Д и 27 ± 23 мин в группе К). Благоприятный профиль послеоперационного пробуждения был отмечен в обеих группах ($9,4 \pm 1$ балла по шкале Aldrete scale в обеих группах), большинство пациентов соответствовало категории «спокойных» по шкале RASS ($-0,1 \pm 1,3$ балла в группе Д и $-0,3 \pm 1,5$ балла в группе К). Значение по шкале RASS >2 , что соответствует выраженной ажитации, было зафиксировано у 2 пациентов группы Д и в 3 случаях в группе К (рис. 3).

Обсуждение

Несмотря на множество публикаций об эффективности применения как клонидина [3, 4], так и дексметомидина [5, 6] для стабилизации

параметров гемодинамики во время хирургических вмешательств, сравнительного исследования сразу двух этих препаратов именно в контексте качества послеоперационного пробуждения нами найдено не было.

По данным литературы, существует несколько схем интраоперационного применения α -2-адреноагонистов для обеспечения «качественного» пробуждения. Kim et al. в своей статье опубликовали опыт применения фоновой инфузии дексметомидина при интракраниальных нейрохирургических операциях. [7] Оказалось, что не только непрерывная фоновая инфузия на всем протяжении операции, но и добавление адъюванта в самом конце ее в течение даже 5 мин стабилизирует гемодинамику и создает условия для комфортной экстубации и раннего восстановления, о чем свидетельствуют данные работы Turan et al. [8].

Нами было принято решение использовать инфузию альфа-2-адреноагонистов именно на заключительных этапах, чтобы она не повлияла на интракраниальную гемодинамику во время основной стадии вмешательства.

Анализ литературы позволил нам выбрать оптимальные дозировки препаратов. Tanskanen и соавт. в своем исследовании показали, что эффективность дексмететомидина для нивелирования гемодинамических реакций при экстубации и пробуждении пациентов, перенесших операции по удалению супратенториальных опухолей зависит от дозы, наиболее оптимальной оказалась 0,5 мкг/кг/ч, она же и была выбрана нами в качестве основной [9]. Вышеупомянутые Turan и соавт. в своем исследовании говорят о том, что введение дексмететомидина в такой дозировке не удлинит время пробуждения, что является выгодным для нейрохирургических

пациентов и позволяет выполнить ранний неврологический контроль [8]. Результаты нашего исследования вполне соотносятся с этими данными, и время пробуждения составило 30 ± 35 мин в группе Д и 27 ± 23 мин в группе К, что является хорошим результатом.

Во всех 40 случаях анестезия и операция прошли без осложнений, пациенты были пробуждены и экстубированы без ажитации и неврологического дефицита. Эпизодов явной гипертензии и тахикардии на всех этапах операции отмечено не было. Увиденный нами гемодинамический профиль, который демонстрируют оба препарата, весьма благоприятен для нейрохирургических пациентов, т.к. сохраняет баланс показателей интракраниальной системы и не повышает ВЧД. Отсутствие гипертензионных реакций снижает риск формирования послеоперационных гематом.

Инфузия дексметомидина в вышеуказанных дозировках не привела к выраженному снижению ЧСС, что является нередким осложнением введения этого препарата [10]. Следует отметить, что непосредственно пробуждение и процесс экстубации не вызывали значительного подъема ЧСС в обеих группах.

Во время пробуждения основную часть пациентов можно было расценить как «спокойных» по шкале RASS. Значения более 2 были встречены у 2 пациентов из группы Д и 3 из группы К. Выраженный анксиолитический эффект позволяет пациентам не ощущать особый дискомфорт от интубационной трубки при пробуждении, что не провоцирует кашель и гипертензию. Пациенты могут быть доступны раннему неврологическому контролю, а также быть безопасно экстубированы в состоянии легкой седации, что психологически более комфортно. Эти результаты, полученные в ходе нашего исследования, полностью соотносятся с существующими данными в мировой литературе [11, 12].

Заключение

Оба препарата оказались оптимальными для устранения выраженных гемодинамических реакций при пробуждении у пациентов нейрохирургического профиля. Оба препарата могут быть использованы для предупреждения гемодинамических реакций при послеоперационном пробуждении и экстубации, даже в форме короткой инфузии. Схожие результаты могут быть объяснены тем, что все пациенты были соматически сохранны и не имели выраженной сопутствующей патологии. Мы полагаем, что большая разница в результатах может быть выявлена среди пациентов с сопутствующей патологией, например выраженной артериальной гипертензией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (nn. 2 – 9, 11, см. REFERENCES)

1. Арефьев А.М., Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Дексметомидин в нейроанестезиологии. *Анестезиология и Реаниматология*. 2017; 62: 213–9; DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-3-213-219
2. Шмигельский А.В., Полупан А.А., Куликов А.С., Арефьев А.М. Интраоперационное развитие критической брадикардии на фоне применения дексметомидина. Клиническое наблюдение. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015; 9 (4): 22–6.

REFERENCES

1. Arefiev A.M., Kulikov A.C., Lubnin A.Yu. Dexmedetomidine in neuroanesthesiology. *Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2017; 62: 213–9; DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-3-213-219. (In Russian)
2. Mizobe T., Maze M. Alpha 2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 1995; 33: 81–102.
3. Kulka P.J., Tryba M., Zenz M. Dose–response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth. Analg.* 1995; 80 (2): 263–8.
4. Tripathi D.C., Shah K.S., Dubey S.R., Doshi S.M., Raval P.V. Hemodynamic stress response during laparoscopic cholecystectomy: effect of two different doses of intravenous clonidine premedication. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2011; 27 (4): 475–80.
5. Lawrence C.J., De Lange S. Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose of isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia*. 1997; 52 (8): 736–44.
6. Keniya V.M., Ladi S., Naphade R. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal response to tracheal intubation and reduces perioperative anaesthetic requirement. *Indian J. Anaesth.* 2011; 55: 352–7.
7. Kim H., Choi S.H., Min K.T., Byon H.J. Randomized trial to compare the effect of a single dose of dexmedetomidine and continuous infusion of remifentanyl on airway reflex and hemodynamic response during emergence in patients undergoing cerebral aneurysm clipping. *European journal of Anaesthesiology*. 2012; 29: 112–3.
8. Turan G., Ozqultekin A., Turan C., Dincer E., Yuksel G. Advantageous effects of dexmedetomidine on haemodynamic ana recovery responses during extubation for intracranial surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25: 816–20. DOI:10.1017/S0265021508004201.
9. Tanskanen P.E., Kytta J.V., Randell T.T., Aantaa R.E. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomised and placebo-controlled study. *Br. J. Anaesth.* 2006; 5: 658–65.
10. Shmigel'skiy A.V., Polupon A.A., Kulikov A.S., Arefiev A.M. Intraoperative development of critical bradyarrhythmia on the background of dexmedetomidine. Case report. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2015; 9 (4): 22–6. (In Russian)
11. Guler G., Akin A., Tosun Z., Eskitas-c,oglu E., Mizrak A., Boyaci A. The effects of Dexmedetomidine on the cardiovascular responses to tracheal extubation and quality of tracheal extubation in elderly patients undergoing cataract surgery. *J. Turk. Anaesthesiol. Intensive Care Soc.* 2005; 33: 18–23.
12. Bharti D., Saran J., Kumar C., Nanda H.S. Comparison of Clonidine and Dexmedetomidine on Cardiovascular Stability in Laparoscopic Cholecystectomy. *International Journal of Scientific Study*. 2016; 4 (1). DOI: 10.17354/ijss/2016/185

Поступила 10.09.18

Принята к печати 14.11.18