

© НАЗАРОВ И. П., СОРСУНОВ С.В.

ПРИМЕНЕНИЕ СТРЕСС ПРОТЕКТОРНЫХ И АДАПТОГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ХИРУРГИИ ДИФфуЗНО - ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

И. П. Назаров, С.В. Сорсунов

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф.

И.П. Артюхов; кафедра анестезиологии - реаниматологии, зав. – д.м.н. проф.

И.П. Назаров

Резюме. В статье представлены результаты исследования авторской методики стресс протекторной и адаптогенной терапии, клофелином и даларгином, в периоперационном периоде, у больных, оперируемых по поводу диффузно - токсического зоба (ДТЗ). Обосновывается новый подход к дополнительной защите организма пациентов от хирургической агрессии и вызванного операционного стресса. Показана эффективность и безопасность анестезиологического пособия с включением в неё антистрессорной и адаптогенной терапии клофелином и даларгином.

Ключевые слова: диффузно - токсический зоб (ДТЗ), клофелин, даларгин, предоперационная подготовка

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост числа заболеваний щитовидной железы. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) это наиболее распространенная патология, на долю которой приходится до 60% всех случаев болезней щитовидной железы. По данным ВОЗ, диффузно - токсическим зобом болеет более 20 млн. человек. В основном заболеванию подвержены люди в возрасте 30-50 лет.

Оперативные вмешательства на щитовидной железе у больных с ДТЗ характеризуются высокой степенью травматичности, кроме того, больные оперируются в состоянии выраженного дисбаланса гормонов щитовидной железы, которые воздействуют на различные виды обмена, органы и ткани, и существенно снижают компенсаторно-приспособительные возможности организма [2].

Применяемые в настоящее время методы общей анестезии у пациентов с ДТЗ не всегда, и не в полной мере, предупреждают возникающие в организме оперируемых больных отрицательные эффекты и реакции на хирургический стресс, и не лишены многих серьезных недостатков. К их числу можно отнести: использование больших доз седативных препаратов, наркотических анальгетиков и анестетиков, послеоперационная депрессия дыхания и быстрое прекращение анальгезии в раннем послеоперационном периоде, ряд неблагоприятных гемодинамических сдвигов на травматичных этапах операции [1].

В современной практической анестезиологии справедливо уделяется большое внимание блокаде патологической импульсации, возникающей под влиянием хирургической травмы, в афферентном и центральном звене нервной системы, однако влияние подавления стрессовых реакций на течение периоперационного периода у данной категории пациентов изучено еще недостаточно. Операционный стресс (психоэмоциональное напряжение, хирургическая травма, кровопотеря, побочное действие анестетиков) приводит к возникновению целого комплекса ответных реакций организма. Эти реакции, в подавляющем большинстве, носят гиперергический характер и в результате из приспособительных становятся патологическими, приводя к срыву адаптации, что выражается в нарушении центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, метаболизма, иммунитета и т.д. [4].

Проблемы операционного стресса и адекватности анестезии являются одними из наиболее актуальных в клинической анестезиологии. Анестезиологическое пособие, основой которого является воздействие только на подавление болевой импульсации, не может быть адекватным, что диктует необходимость разработки новых, более эффективных способов анестезиологической защиты пациентов от периоперационного стресса. Применение дополнительных фармакологических средств, способных избирательно действовать на различные органы и стресс лимитирующие системы, эффективно предупреждать нежелательные вегетативные и

нейроэндокринные реакции организма пациента на хирургическую травму и другие стрессовые воздействия, является наиболее актуальным направлением в современной анестезиологии [5].

В настоящее время приобретает большой научный и практический интерес, возможность применения в качестве компонента анестезиологической защиты, синтетического аналога лей-энкефалина - даларгина и агониста постсинаптических альфа₂-адренорецепторов - клофелина. Данные препараты обладают выраженным стресс протекторным действием, стабилизируют гемодинамику и чрезмерные гормональные реакции, повышают сократимость и устойчивость миокарда к гипоксии, улучшают реологию крови, предупреждают нарушения микроциркуляции, снижают расход анестезирующих средств и вспомогательных препаратов [3]. В общедоступной литературе нет сведений о возможности комплексного использования клофелина и даларгина в анестезиологической практике в периоперационном периоде, при хирургическом лечении пациентов с ДТЗ.

Материалы и методы

Нами проанализировано течение анестезии и ближайшего послеоперационного периода у 120 пациентов, которые были разделены на две группы. Группа I (контрольная) представлена 60 пациентами, получающие стандартную терапию. Во вторую группу (исследуемая) вошли 60 пациентов, в стандартную терапию которых, была включена терапия клофелином и даларгином. Больные обеих групп были сравнимы по возрасту, полу, тяжести тиреотоксикоза, объему щитовидной железы, сопутствующей патологией, объективному статусу, операционной травме, продолжительности операции. Всем пациентам была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы по О.В. Николаеву по достижению медикаментозного эутириоза, в плановом порядке, в условиях многокомпонентной комбинированной анестезии (фторотан, фентанил) с тотальной миоплегией и искусственной вентиляцией легких.

Методика стресс протекторной и адаптогенной терапии клофелином и даларгином в периоперационном периоде у больных, оперируемых по поводу диффузно-токсического зоба применялась с учетом общепринятых показаний и противопоказаний к перечисленным препаратам, использовалась на фоне основного лечения ДТЗ, назначаемого в зависимости от конкретной клинической ситуации. У пациентов исследуемой группы в течение 3 дней до операции в 8.00 часов в/м вводился клофелин $1,2 \pm 0,07$ мкг/кг и даларгин $14,2 \pm 0,08$ мкг/кг. Премедикация дополнялась введением в/м за 30-40 мин. до операции раствора клофелина в дозе $1,4 \pm 0,05$ мкг/кг и даларгина $13,3 \pm 0,01$ мкг/кг. Кроме того, во время анестезии назначался в/в через инфузомат раствор клофелина в темпе $0,01 \pm 0,007$ мкг/кг/мин, за период операции в дозе не превышающей 1,5 мкг/кг и даларгина в темпе $0,24 \pm 0,09$ мкг/кг/мин, в дозе до 3 мг соответственно.

Результаты и обсуждение

При анализе уровня предоперационной седации было выявлено, что в 80% случаев контрольной группы эффект премедикации был неудовлетворительный, который выражался в эмоциональном напряжении тревожности, беспокойстве, страхе пациентов перед операцией. В исследуемой группе уровень предоперационной седации в 100 % случаев был адекватным.

Результаты проведенных исследований показателей центральной гемодинамики, у пациентов контрольной группы, свидетельствуют о том, что уже на предоперационном этапе, до начала индукции в анестезию, отмечалось достоверное повышение систолического (АДс), диастолического (АДд), среднего артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений ЧСС ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями. Это, безусловно, связано с психо-эмоциональной реакцией пациента на ожидание операции и наркоза, активацией нейровегетативной системы.

Наиболее значимые изменения показателей центральной гемодинамики у пациентов контрольной группы установлены на этапе интубации трахеи. Поскольку обнаружено на данном этапе достоверное ($p < 0,001$) увеличение

показателей АДс на 7,4%, АДд – на 7,8%, САД на – 7,7%, ЧСС на – 11,5%. Достоверное повышение обнаружено на этапах удаления щитовидной железы (повышение АДс на 5,3% и АДд на – 6,7%, САД на – 6,2%, ЧСС на – 6,9%) и при экстубации трахеи (АДс на – 5,7%, АДд на – 8,4%, ЧСС на – 10,2% соответственно) по сравнению за день до операции (рис. 1).

Рис. 1.

Во время операции 47 (78,3%) пациентам контрольной группы дополнительно вводились β -блокаторы с целью купирования нарушения ритма (синусовая тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия).

На всем протяжении операционного периода ударный индекс УИ у пациентов контрольной группы был ниже 36 мл/м² что, свидетельствует о развитии умеренной сердечной недостаточности, и не способности их сердечной сосудистой системы, адекватно реагировать в условиях интраоперационного стресса (рис. 2).

Снижение сердечного индекса (СИ), у пациентов контрольной группы, было менее выраженным по сравнению с УИ, что объясняется повышением ЧСС, носящей компенсаторный характер.

На фоне сниженного УИ происходило увеличение механической работы левого желудочка (МРЛЖ) и возрастала потребность миокарда в кислороде (MVO₂) на 4,1 – 11,3% ($p < 0,05$) и 9,6 – 26,5% ($p < 0,05$) (рис. 2) соответственно. Данные показатели указывали на резкое повышение потребления миокарда кислорода, на наиболее травматичных этапах операции и анестезии (индукция в анестезию, интубация трахеи, удаление щитовидной железы (ЩЖ), экстубация трахеи), с одновременным увеличением нагрузки на него и компенсацией сердечной деятельности малоэффективным путем за счет увеличения ЧСС.

Рис. 2.

Отрицательные изменения центральной гемодинамики в контрольной группе сопровождались нарушением и периферического кровотока. Отмечалось увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на

8,9 – 11,6% ($p<0,01$). Обращает на себя внимание и тот факт, что на наиболее травматичных этапах операции на фоне возрастающих цифр ОПСС происходило резкое снижение МРЛЖ. Так на этапе доступа к щитовидной железе, на фоне возрастающих цифр ОПСС $1731,2\pm74,01$ дин.сек. см⁻⁵ (на 7,7% ($p<0,05$) выше исходных цифр), отмечалось значимое снижение МРЛЖ $6630,21\pm138,57$ кгм/мин (на 8,1% ($p<0,05$) меньше) по сравнению с первым этапом. Данный факт нами интерпретировался как срыв адаптационных механизмов, проявляемый в декомпенсации сердечно-сосудистой системы и неспособности сердечной мышцы, адекватно реагировать в условиях интраоперационного стресса.

Анализ показателей центральной гемодинамики у пациентов исследуемой группы показал что, в предоперационном периоде, на первых четырех этапах исследования (за 3, за 2, за 1 день до операции, премедикация) на фоне применения клофелина и даларгина происходило планомерное снижение АДс, АДд, САД, ЧСС по сравнению с исходными показателями. За 2 дня до операции регистрировалось достоверное снижение АДс на 4,2% ($p<0,005$), АДд на 4,3% ($p<0,01$), САД на 4,2% ($p<0,01$), ЧСС на 3,9%. ($p<0,05$) по сравнению с первым этапом (рис.1.). Данные изменения показателей центральной гемодинамики обусловлены стабилизацией нейровегетативной системы на фоне применения клофелина и даларгина, так как само поступление в стационар для большинства пациентов, уже является стрессовой ситуацией

Включение в премедикацию клофелина и даларгина создало благоприятный фон для начала наркоза и оперативного вмешательства. Возникало повышение ударного объема (УО) и УИ на 4,4% ($p<0,05$) и 4,9% соответственно, снижением МРЛЖ – на 4,2%, индекса двойного произведения – на 8,3% ($p<0,01$), ОПСС - на 5,5%, по сравнению с исходными цифрами, что позволили миокарду пациентов исследуемой группы, во время операции, работать в наиболее экономичном для него режиме (рис. 2).

Во время операции изменения параметров центральной гемодинамики, в исследуемой группе, по сравнению с контрольной группой, были менее

значимыми в количественном и качественном отношении. Наиболее травматичные этапы операции и анестезии (интубация трахеи, доступ, удаление ЩЖ, экстубация трахеи) не приводили к достоверным изменениям САД, ЧСС, УИ, СИ, ОПСС, МРЛЖ.

Анализируя динамику изменения УИ, УО, СИ, МОС, МРЛЖ, ОПСС и MVO_2 , в исследуемой группе, мы видим, что применение клофелина и даларгина начинает купировать операционный стресс и соответствующие реакции сердечно-сосудистой системы уже с первого этапа исследования, не вызывая в свою очередь нарушение гомеостаза. Увеличивая показатели сердечного выброса при уменьшении ЧСС, МРЛЖ, ОПСС и особенно MVO_2 , стресс протекторная и адаптогенная терапия (клофелином и даларгином), создает более благоприятные условия для работы миокарда, что предотвращает срывы и декомпенсацию сердечно-сосудистой системы при адаптации организма в условиях операционного стресса.

Отсутствие гемодинамических расстройств у пациентов исследуемой группы во время операции, свидетельствует о создании хороших условий для адаптации организма и эффективности применения клофелина и даларгина у данной категории больных.

Результаты исследования уровня гормонов стресса, в крови пациентов исследуемой группы свидетельствуют о повышении уровня пролактина на интраоперационном этапе, на 273,6% ($p < 0,001$), по сравнению с исходными данными. Обращает на себя внимание и то, что через 3 дня после оперативного вмешательства уровень пролактина у пациентов контрольной группы оставался выше исходных показателей на 174,5% ($p < 0,001$), и превышал верхнюю границу нормы на 22,6% ($p < 0,05$) (табл. 1).

В результате нашего исследования была выявлена высокая степень отрицательной корреляционной зависимости между временем первого введения наркотических анальгетиков и концентрацией пролактина в сыворотке крови у пациентов контрольной группы на этапе удаления щитовидной железы ($r = -0,8502$; $p < 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о прямой

связи между временем возникновения выраженного постоперационного болевого синдрома и концентрацией пролактина в сыворотке крови.

Повышение содержания пролактина в сыворотке крови пациентов контрольной группы, на этапе удаления щитовидной железы, сопровождалось также повышением концентрации гормона коры надпочечников - кортизола на 145,6% ($p<0,001$), что стимулировало гликогенолиз, и усиливало работу поджелудочной железы, проявляемое в увеличении уровня инсулина на 243,7% ($p<0,001$), по сравнению с исходными данными. Через 3 дня после оперативного вмешательства уровень кортизола и инсулина, у пациентов контрольной группы, превышал исходные показатели на 67,5% ($p<0,001$), и 95,8% ($p<0,001$) соответственно.

Таблица 1

У пациентов исследуемой группы на этапе удаления щитовидной железы отмечается недостоверное увеличение концентрации кортизола на 5,5% ($p>0,4$), повышение уровня инсулина на 20,9% ($p<0,01$) по сравнению с исходными данными. В послеоперационном периоде уровень кортизола и инсулина был ниже исходных показателей на 14,6% ($p<0,05$), и 15,5% ($p<0,001$), не выходя за пределы нормы. На всех этапах периоперационного периода среднее содержание уровня пролактина, инсулина, кортизола в сыворотке крови пациентов исследуемой группы, находилась в пределах физиологической нормы.

Анализируя полученные результаты, можно говорить о том, что при проведении традиционного анестезиологического пособия, у пациентов оперируемых по поводу ДТЗ, происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, характеризующаяся резким повышением концентрации стрессовых гормонов (пролактин, кортизол), а также усилением работы поджелудочной железы, приводящее к гиперсекреции инсулина.

Психоэмоциональное напряжение, операционная травма, само анестезиологическое пособие вызывает напряжение нейроэндокринной

системы. Общепринятые методики премедикации и анестезиологического пособия не способны предотвращать напряжения гуморальных систем организма.

У пациентов исследуемой группы на всём протяжении периоперационного периода среднее содержание пролактина, кортизола и инсулина, соответствовало физиологической норме.

Немаловажен тот факт, что применение стресс протекторных и адаптогенных препаратов (клофелин, даларгин) не вызывало полной блокады ответных реакций нейроэндокринных систем, а только предотвращало чрезмерные патологические изменения, блокируя избыточную выработку гормонов стресса, предупреждая переход стрессорной реакции в "дистресс". Данная методика позволила предупредить гиперергическую реакцию гипофиза, коры надпочечников, оптимизировать функцию поджелудочной железы, что говорит о надежной защите пациентов от операционной травмы и других стрессогенных воздействий.

В ходе данного исследования было обнаружено значимое уменьшение дозы фентанила на 55,5% и фторотана на 40,0% ($p < 0,001$), во время операции, у пациентов исследуемой группы, что обусловлено наличием у применяемых стресс протекторных препаратов (клофелин, даларгин) собственного седативного эффекта и способности потенцировать действие анальгетиков и анестетиков. В свою очередь снижение дозы наркотических анальгетиков и гипнотиков позволило предотвратить развитие негативных эффектов свойственных активации опиоидных рецепторов, таких как послеоперационное угнетение дыхания и сознания, тошнота, рвота, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

В исследуемой группе уровень послеоперационной анальгезии оставался адекватным на протяжении $464,3 \pm 7,47$ мин ($p < 0,001$), что на 236,4% дольше чем у пациентов контрольной группы. Хороший уровень послеоперационной анальгезии у пациентов исследуемой группы позволил дифференцированно

подойти к введению наркотических анальгетиков, тем самым минимизировать их негативные эффекты.

Несмотря на применение в исследуемой группе препаратов обладающих выраженным гипотензивным эффектом, объём инфузионной терапии составил $6,1 \pm 0,36$ мл/кг, что на 80,3% ($p < 0,001$), меньше, чем в контрольной группе $11,0 \pm 0,54$ мл/кг. Что обусловлено большей стабильностью центральной гемодинамики и отсутствием необходимости ее коррекции увеличением интраоперационной инфузии, а также эффектом редепонирования, проявляемого в увеличении концентрации гемоглобина и объёма циркулирующей крови под влиянием клофелина и даларгина.

Все выше сказанное свидетельствуют о том, что у пациентов исследуемой группы, происходило более физиологическое течение периоперационного периода, чем у пациентов контрольной группы.

Таким образом, применение стресс протекторной и адаптогенной защиты клофелином и даларгином способствует улучшению центральной и периферической гемодинамики, являются эффективными в предупреждении гиперэргической реакции гипофиза, надпочечников и поджелудочной железы. Применение клофелина и даларгина позволило усилить седативный эффект премедикации, стабилизировать психоэмоциональный фон пациентов, предупредить неблагоприятные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы в периоперационном периоде. Наличием у применяемых стресс протекторных и адаптогенных препаратов (клофелин, даларгин) собственного седативного эффекта и способности потенцировать действие анальгетиков и гипнотиков, позволило уменьшить дозу последних на 40 – 55,5% при сохранении нужной глубины наркоза и стабильной гемодинамики.

USE OF STRESS-TREAD AND ADAPTOGENIC MEDICATIONS IN SURGERY OF DIFFUSE TOXIC GOITER

I.P. Nazarov, S.V. Sorsunov

Krasnoyarsk state medical academy

The research results of the author's method of stress-tread and adaptogenic therapy by clonidine and dalargine in a perioperative period in patients, operated because of diffuse toxic goiter are available. The new approach of additional protection of organism against surgical aggression and postoperative stress is presented in the article. An effectiveness and safety of anesthetic manipulations (stress-tread and adaptogenic therapy by clonidine and dalargine) was demonstrated.

Литература

1. Волощенко Е.В. Антистрессорная защита адреноганглиолитиками от хирургической агрессии: дис. ... докт. мед. наук. – Красноярск, 2000. – 279 с.
2. Иванцов М.Е., Бурий С.Ф. Подготовка и анестезиологическое пособие больным при операциях по поводу диффузного токсического зоба // Сиб. консилиум. – 2004. – № 5. – С. 9-11.
3. Назаров И.П. Анестезиология и реаниматология, том 1: избранные лекции. – Красноярск, 2005. – 465 с.
4. Осипова Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной анальгезии // Анестезиол. и реаниматол. – 1998. – № 5. – С. 11-15.
5. Bergendahl H.T., Eksbord S., Kogner P. Neuropeptide Y response to tracheal intubation in anaesthetized children: effects of clonidine vs midazolam as premedication // Br. J. Anaesth. – 1999. – Vol. 82, № 3. – P. 391-394.

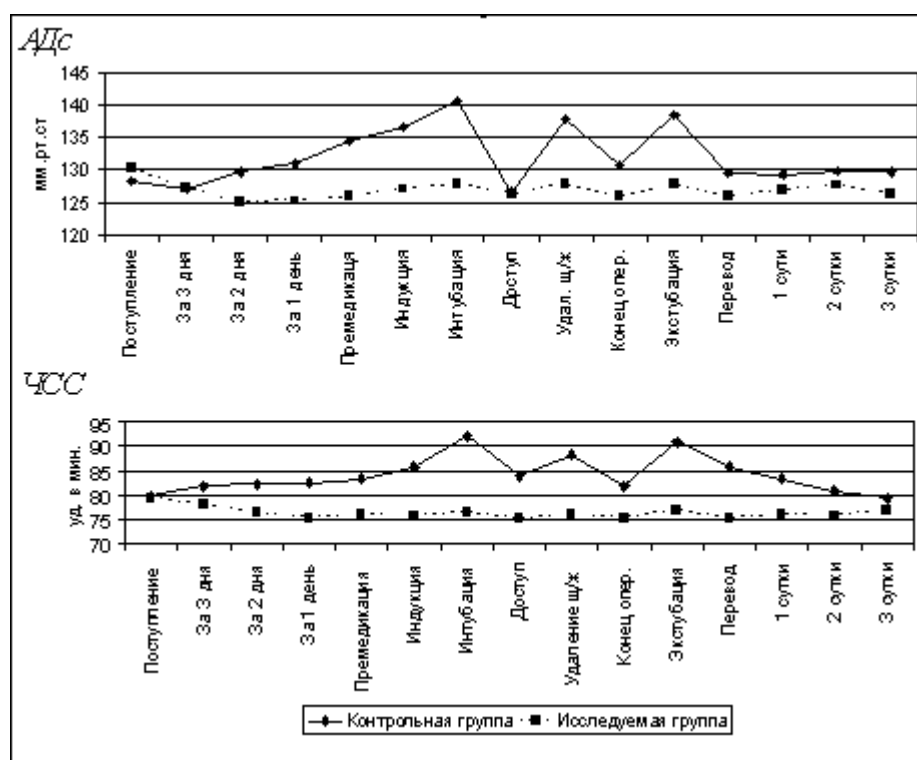


Рис.1. Динамика систолического артериального давления АДс (мм.рт.ст.) и частоты сердечных сокращений ЧСС (уд. в мин.) в сравниваемых группах.

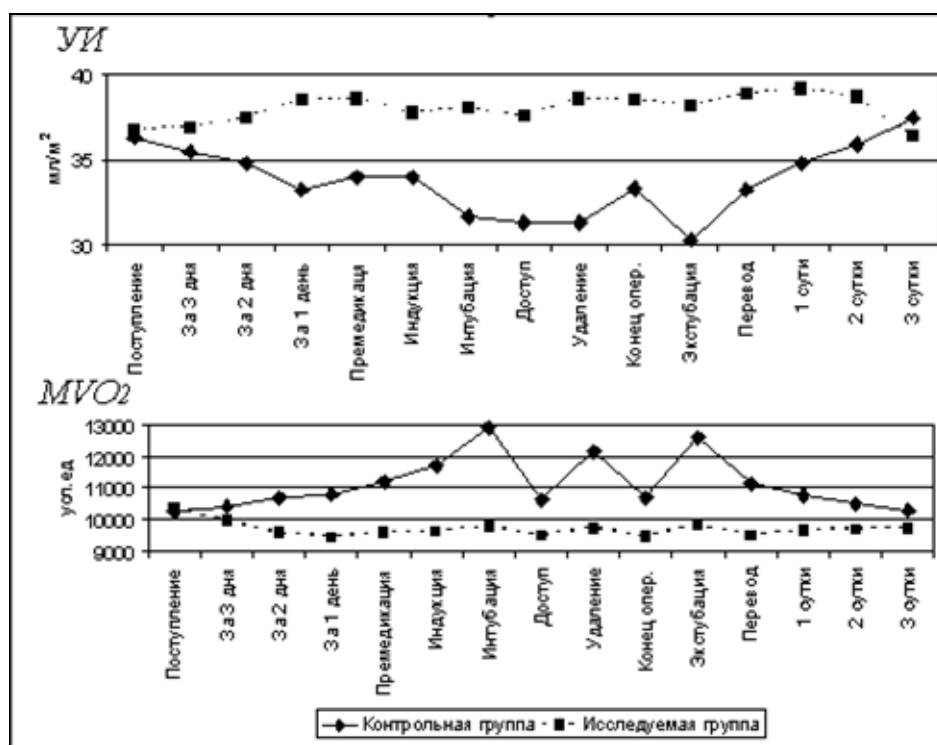


Рис. 2. Динамика ударного индекса UI (мл/м²) и потребности миокарда в кислороде (MVO_2) в сравниваемых группах.

Таблица 1

Уровень стрессовых гормонов за 3 дня до операции, на этапе удаления щитовидной железы, через 3 дня после операции ($M \pm t$, p) у пациентов контрольной и исследуемой групп

Этапы	Показания гормонов в сравниваемых группах					
	Контрольная (n=60)			Исследуемая (n=60)		
	Инсулин	Пролактин	Кортизол	Инсулин	Пролактин	Кортизол
Норма	2 – 22 мкМЕ/мл	40-670 мкМЕ/мл	150-710 нмоль/л	2 – 22 мкМЕ/мл	40-670 мкМЕ/мл	150-710 нмоль/л
За 3 дня до операции	7,1 ± 0,51	299,3±23,21	458,1±24,52	6,7± 0,55 $p > 0,3$	300,6±27,69 $p > 0,7$	454,2±25,12 $p > 0,5$
Удаление ЩЖ	24,4 ± 1,33 $p < 0,001$	1118,3±75,62 $p < 0,001$	1125,1±58,32 $p < 0,001$	8,1±0,51 $p < 0,01$ $p < 0,001$	342,4±26,39 $p > 0,2$ $p < 0,001$	479,2±22,08 $p > 0,4$ $p < 0,001$
Через 3 дня после операции	13,9 ± 0,74 $p < 0,001$ $p < 0,001$	821,6±63,81 $p < 0,001$ $p < 0,001$	767,2±39,83 $p < 0,001$ $p < 0,001$	5,8±0,38 $p > 0,4$ $p < 0,01$ $p < 0,001$	238,8±18,33 $p > 0,1$ $p < 0,01$ $p < 0,001$	396,3±21,36 $p > 0,1$ $p < 0,05$ $p < 0,001$

Примечание. p - по сравнению с первым этапом; $p1$ - по сравнению с предыдущим этапом; $p2$ - по сравнению с контрольной группой