

УДК 616.452: 616-089.5-031.81

ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ПІДГОТОВКА α -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ ЯК НЕВІД'ЄМНА СКЛАДОВА ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ АДРЕНАЛЕКТОМІЙ ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМІ

Кунатовський М.В.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ



Кунатовський Михайло Володимирович

зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії

01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А

Тел.: (044) 253-66-26

E-mail: kunatovskiy@hotmail.com

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я ендокринних пухлин (2004) [1, 2] феохромоцитомою визначається як пухлина, що виникає із хромафінних клітин мозкової речовини надниркових залоз (НЗ), – внутрішньонаднирникова парагангліома. Об'єднані спільним походженням пухлини симпатичних та парасимпатичних гангліїв визначаються як позанаднирникові парагангліоми. На відміну від внутрішньонаднирникових, позанаднирникові симпатичні парагангліоми, як і парасимпатичні парагангліоми, рідко стають причиною секреції значної кількості катехоламінів [1, 2, 3].

Феохромоцитомою – рідкісні нейроендокринні пухлини, що мають подеколи неоднозначну клінічну симптоматику з переважними проявами нападів головного болю, профузним потовиділенням, пароксизмами серцебиття (у 70% випадків) і артеріальної гіпертензії (у 50% випадків – стійкої) [1, 2, 3]. Феохромоцитомою може стати причиною потенційно смертельних серцево-судинних та інших ускладнень [1, 2, 3, 4]. Ефекти ускладненого клінічного перебігу нерозпізнаної феохромоцитомою особливо небезпечні під час анестезіологічних, діагностичних або хірургічних процедур (наприклад, індукція в анестезію або під час ендоскопічних досліджень). Серйозна і потенційно фатальна природа таких ускладнень зумовлена своєрідними ефектами пароксизмальності секреції катехоламінів.

Вираженість клінічної картини допомагає швидко встановити діагноз та провести адекватне лікування. Лікар повинен знати клінічні прояви та ускладнення гіперкатехоламінемії та вміти проводити належну

передопераційну терапію, щоб виключити або мінімізувати перед-, інтра- та післяопераційні несприятливі наслідки. Помилка у встановленні діагнозу або неадекватна передопераційна терапія феохромоцитомою часто стає причиною фатальних ускладнень [5, 6, 7, 8]. Швидкий та обґрунтований діагноз – важлива умова ефективного та неускладненого хірургічного лікування.

Клінічні прояви феохромоцитомою надзвичайно різноманітні. Пухлина може імітувати безліч захворювань, що інколи призводить до помилкової чи пізньої діагностики. Нещодавні значні досягнення у біохімічному аналізі (дослідження плазматичних вільних некон'югованих метанефринів, рівня метанефринів в добовій сечі (табл. 1), локалізації пухлини (використання комп'ютерної або позитронної емісійної томографії), зміни хірургічних методик (використання ендовідеотехнологій), прогрес у розумінні патофізіології і генетики феохромоцитомою (вплив сімейних генів – до 30% випадків феохромоцитомою пов'язані з автосомними генетичними мутаціями, дефектами гена сукцинат дегідрогенази) створюють умови для більш раннього встановлення діагнозу й змін у стратегії та варіантах терапії даної категорії пацієнтів [1, 2, 3, 4, 5].

Щорічна захворюваність на феохромоцитомою оцінюється у 2–8 випадків на 1 млн у загальній популяції, поширюваність – 0,1–0,6% серед осіб з гіпертензією [4, 5]. Аналіз автопсій показав, що до 50% феохромоцитомою прижиттєво не діагностовані. Спорадичні поодинокі феохромоцитомою найчастіше спостерігаються у пацієнтів віком 40–50 років з невеликим переважанням у жінок.

Діагностична цінність аналізу плазматичних вільних некон'югованих метанефринів порівняно з аналізом рівня метанефринів у добовій сечі*(наведено за Lenders et al Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99(6):1915–1942)*

First Author, Year (Ref.)	Sensitivity		Specificity	
	Plasma	Urine	Plasma	Urine
Lenders, 2002 (39)	98.6% (211/214)	97.1% (102/105)	89.3% (575/644)	68.6% (310/452)
Unger, 2006 (42)	95.8% (23/24)	93.3% (14/15)	79.4% (54/68)	75.0% (39/52)
Hickman, 2009 (46)	100.0% (14/14)	85.7% (12/14)	97.6% (40/41)	95.1% (39/41)
Grouzmann, 2010 (48)	95.7% (44/46)	95.0% (38/40)	89.5% (102/114)	86.4% (121/140)
UNGER, 2012 (53)	89.5% (17/19)	92.9% (13/14)	90.0% (54/60)	77.6% (38/49)

Серед методів лікування феохромоцитоми оптимальним є хірургічне видалення ураженої надниркової залози. Через ретроперитонеальне розташування надниркових залоз переважною методикою є лапароскопічна адреналектомія [1, 5]. Для лікування метастазів застосовуються інші варіанти, такі як симптоматичне лікування адреноблокаторами, променева терапія з ¹³¹I-MIBG (метайодбензилгуанідин), хіміотерапія і загальноприйнята променева терапія. Прогноз

при лікуванні метастазів є сумнівним, з виживанням менше 50% протягом 5 років [2, 4].

Оптимальний преанестезіологічний менеджмент має життєво важливе значення в лікуванні феохромоцитоми, його основною метою є клінічний контроль проявів захворювання та зменшення плазматичного рівня катехоламінів. Застосування медичних засобів для α -адренергічної блокади (табл. 2), у тому числі таких, як доксазозин, фентоламін, феноксibenзамін, урапідил, має

Таблиця 2

Механізм дії і фармакокінетика лікарських засобів, що використовуються для контролю артеріального тиску у пацієнтів з феохромоцитомою

Лікарський засіб	Механізм дії	Тривалість	Метаболізм	Шляхи виведення	Період напіввиведення	Зв'язування з білками плазми	Об'єм розподілу
Фентоламін	Неконкурентне інгібування α -адренергічних рецепторів	15-30 хвилин	Печінка	Нирковий	19 хвилин	50%	Невідомий
Феноксibenзамін	Неконкурентне інгібування α -адренергічних рецепторів	Більш ніж 72 години	Невідомий	Нирковий та фекальний	24 години	Невідомий	Невідомий
Доксазозин	Конкурентне інгібування α_1 -адренергічних рецепторів	Більш ніж 24 години	Печінка	Нирковий та фекальний	22 години	98%	2 л/кг маси тіла

Празозин	Конкурентне інгібування $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів	10-24 години	Печінка	Нирковий та фекальний	2–3 години	92 - 97%	0,5 л/кг маси тіла
Метопролол	Конкурентне інгібування $\beta 1$ -адренергічних рецепторів	5-8 годин	Печінка	Нирковий	3-8 годин	12%	5,5 л/кг маси тіла
Лабеталол	Конкурентне інгібування $\alpha 1$ та $\beta 1$ -адренергічних рецепторів	2-18 годин	Печінка	Нирковий	5 годин	50%	9,4 л/кг маси тіла
Никардипін	блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду	8 годин	Печінка	Нирковий та фекальний	2-4 години	Більше 95%	8,3 л/кг маси тіла
Нифедипін	блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду	Невідомий	Печінка	Нирковий	2-5 годин	92 - 98%	0,7 л/кг маси тіла
Урапідил капсули	Антагоніст $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів	До 12 годин	Печінка	Нирковий (50-70%) та фекальний	4,7 години (3,3 – 7,6 години)	80 %	0,77 л/кг маси тіла

найбільший вплив на зменшення госпітальної летальності за рахунок інгібіції згубного впливу вазоконстрикції [1, 2, 5–9].

Головною метою операції є підтримка стабільності гемодинаміки, оскільки звичайні хірургічні подразники (укладання пацієнта на операційному столі, індукція анестезії, інтубація,

маніпуляції з пухлиною) можуть викликати важку неконтрольовану гіпертензію. Більшість анестезуючих методик і лікарських препаратів для анестезії вважаються безпечними, але деякі з них можуть спровокувати викид катехоламінів і призводити до кризів [1, 2, 3, 7, 24] (табл. 3).

Таблиця 3

Лікарські засоби, які можуть викликати побічні реакції у пацієнтів з феохромоцитомою і спровокувати криз
(наведено за Lenders et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99(6):1915–1942)

Класифікація лікарських засобів	Приклади
Антагоністи D2 рецепторів допаміну (включаючи протиблювотні засоби, засоби, що ліквідують нудоту, та антипсихотичні засоби)	Метоклопрамід, сульпірид, амисульпірид, тіаприд, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол
Блокатори β -адренергічних рецепторів ^a	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол
Симпатоміметики	Ефедрин, псевдоефедрин, фенфлурамін, метилфенідат, фентермін, дексамфетамін
Опіоїдні анальгетики	Морфін, пептидин, трамадол

Інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (включаючи трициклічні антидепресанти)	Амітриптилін, іміпрамін
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Пароксетин, флуоксетин
Інгібітори моноамінооксидази	Транілципромін, моклобемід, фенелзін
Кортикостероїди	Даксаметазон, преднізон, гідрокортизон,
Пептиди	АКТГ, глюкагон
Міорелаксанти	Сукцинілхолін, тубокурарин, атракуріум

Примітка: а – стосується більшою мірою неселективних β -адреноблокаторів, хоча відомо, що у великих дозах селективні β_1 -адреноблокатори можуть провокувати криз за рахунок втрати своєї селективності.

Препарати для премедикації, міорелаксанти, симптоматичні ад'юванти, які використовуються в анестезії (наприклад, метоклопрамід, дроперидол) слід вибирати зважено, тому що вони можуть спровокувати симпатоадреналовий криз [3, 24].

Для оптимального контролю за станом пацієнта поряд з базовим моніторингом (електрокардіографія (ЕКГ), неінвазивне вимірювання артеріального тиску (НІАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), сатурації кисню (SpO₂) рекомендується інвазивний моніторинг показників гемодинаміки – інвазивне вимірювання артеріального тиску (ІАТ) [7, 10–15]. Бажаним є також контроль центральної гемодинаміки [16].

Після видалення пухлини може початися гіпотонія через залишковий ефект α -адренергічних антагоністів, збільшення венозної ємності, інтраопераційної кровотечі. Ці події потенційно піддаються корекції в сучасних умовах, обумовлюючи зниження госпітальної летальності майже до нуля, що було продемонстровано в недавніх дослідженнях та опубліковано в оглядах світової медичної літератури [16–19].

У післяопераційному періоді потрібен довготривалий контроль за плазматичною концентрацією катехоламінів та метанефринів сечі (в літературі описані випадки пізнього рецидиву пухлини). Генетичне тестування повинно бути виконано родичам першого ступеня споріднення при підтверджених випадках або коли є підозра на генетичні синдроми (нейрофіброматоз, пухлини мозочка, медулярна карцинома щитовидної залози, гіперпаратиреоз) [10, 11].

Феохромоцитома – це серйозний виклик професіоналізму анестезіолога через край

рідкісний вид даної пухлини, різноманітність клінічних симптомів, необхідність комплексного підходу до діагностики і високу вірогідність несприятливих результатів, у тому числі смерті (у випадках несвоєчасної діагностики) [18].

Високий рівень знань, власний досвід критичних періопераційних подій, детальне обстеження на етапі передопераційного анестезіологічного огляду є основою для адекватного анестезіологічного менеджменту операцій при феохромоцитомах. Клінічний контроль тиску із застосуванням α -адренергічних антагоністів має найбільший вплив на зниження періопераційної смертності. Більшість експертів сьогодні вважають адекватним початок лікування α -адреноблокаторами в період від 14 до 21 днів перед операцією [3, 8, 18, 27].

Всім пацієнтам у післяопераційному періоді рекомендовано спостереження у відділенні інтенсивної терапії [25].

Мета роботи – розробка, клінічна оцінка та впровадження вдосконаленої схеми передопераційної медикаментозної підготовки α -адреноблокаторами як невід'ємної складової сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів з феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру із застосуванням алгоритму етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту [27].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз та порівняння показників гемодинаміки (АТ систолічний, АТ діастолічний, АТ пульсовий, АТ середній, ЧСС) основної та контрольної груп пацієнтів на передопераційному етапі. Основну групу склали

33 жінки з феохромоцитомою надниркових залоз, яким у відділі ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України протягом 2013–2015 рр. було виконано хірургічне видалення феохромоцитом надниркових залоз шляхом малоінвазивних ендоскопічних технологій – лапароскопічної адреналектомії, та які на етапі передопераційної підготовки отримували α -адреноблокатори перорально більше 14 діб, а напередодні операції (за 24–48 год) були переведені до палати відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), де пероральний прийом α -адреноблокаторів був замінений на внутрішньовенне їх введення, контрольоване за тиском. Середній вік жінок склав $(47,0 \pm 1,9)$ року, ІМТ $(26,2 \pm 0,7)$ кг/м², площа тіла $(1,73 \pm 0,02)$ м². Правобічне розташування пухлини було у 25 (75,8%) жінок, решта 8 (24,2%) пацієнтів мали лівобічну локалізацію.

Контрольну групу склали 33 жінки з феохромоцитомою надниркових залоз, яким протягом 1997–2010 рр. у відділі ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України було виконано хірургічне видалення феохромоцитом надниркових залоз шляхом малоінвазивних ендоскопічних технологій – лапароскопічної

адреналектомії (19, або 58%), шляхом відкритої операції – люмболапаротомії (14, або 42%) та які на етапі передопераційної підготовки отримували таблетовані α -адреноблокатори протягом нетривалого періоду (менше 5 діб). Середній вік жінок склав $(46,6 \pm 2,1)$ року, ІМТ $(23,02 \pm 2,63)$ кг/м², площа тіла $(1,68 \pm 0,1)$ м². Правобічне розташування пухлини було у 20 (61%) жінок, решта 13 (39%) пацієнтів мали лівобічну локалізацію.

В обох групах діагноз феохромоцитоми було підтверджено комп'ютерною томографією, визначенням рівня метанефринів у добовій сечі та клінічними спостереженнями.

Усім пацієнтам проводився контроль гемодинаміки кардіомонітором (Mediana, Utas) з визначенням систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску (АТ), ЧСС, SpO₂, серцевого ритму за ЕКГ, центрального венозного тиску (ЦВТ).

У пацієнтів основної групи на етапах передопераційної підготовки, операції та раннього післяопераційного періоду використовувався алгоритм етапного периопераційного гемодинамічного менеджменту (ЕПОГМ) феохромоцитоми [27] (рис.).

Усім пацієнтам проводився стандартний набір обстежень (загальний аналіз крові, сечі, коагулограма, біохімічний аналіз (рівень білірубину, сечовини, креатиніну, цукру крові, загального білка тощо).

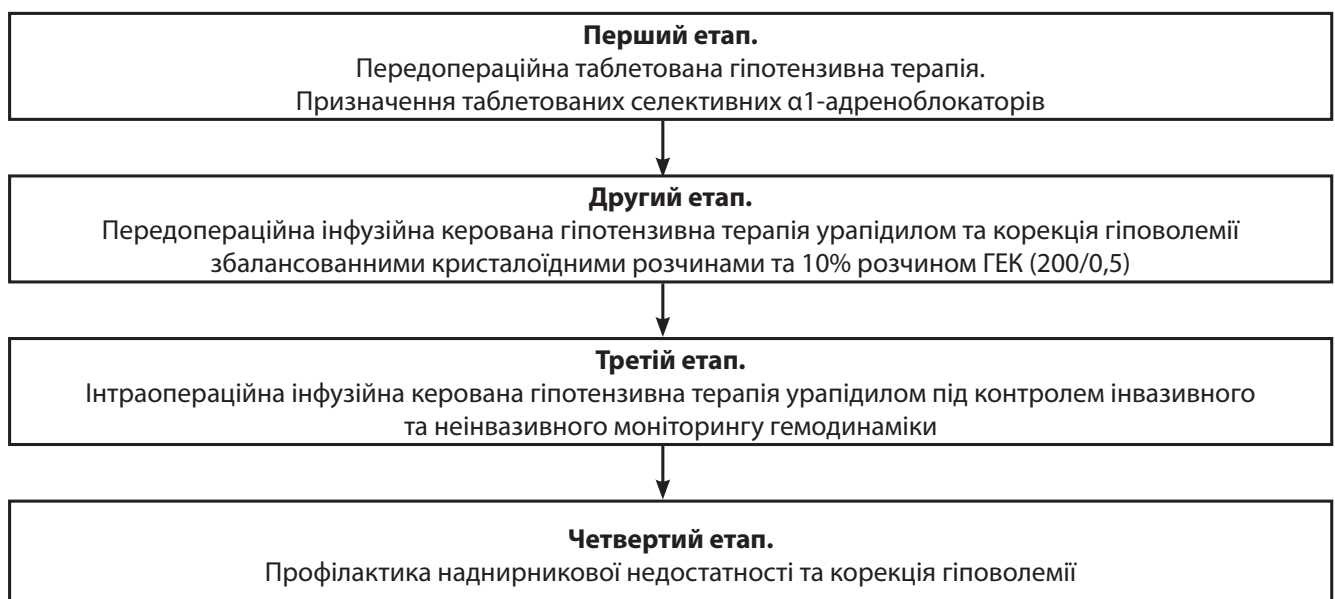


Рис. Алгоритм етапного периопераційного гемодинамічного менеджменту пацієнтів з феохромоцитомою.

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні хворих основної і контрольної груп виявлено, що рівень метанефринів добової сечі був достовірно ($p < 0,001$) підвищений у декілька разів порівняно з нормальними показниками

(25–312 мкг/24 год) і за даними наших досліджень складав ($1831,6 \pm 337,9$) мкг/24 год (основна група) та ($1602,1 \pm 1020,1$) мкг/24 год (контрольна група).

Показники гемодинаміки в обох групах на момент первинної консультації та за 48–24 години до операції (або на момент переведення пацієнтів до палати ВАІТ для передопераційної підготовки) та в передопераційній наведені у табл. 4.

Таблиця 4

Показники гемодинаміки в групах на момент первинної консультації, за 48–24 год до операції та в передопераційній

Показник	Первинна консультація		За 48-24 год до операції		У передопераційній	
	основна	контрольна	основна	контрольна	основна	контрольна
АТ (mmHg) систолічний	176,4±33,9	174,2±43,1	123,0±7,7	158,2±13,1	118,5±5,7	169,4±24,7
АТ (mmHg) діастолічний	101,5±3,6	100,6±7,0	75,8±6,1	96,7±6,0	72,4±4,4	100,6±4,3
АТ (mmHg) пульсовий	74,8±31,4	73,5±40,3	47,3±5,7	61,5±10,3	46,1±5,0	68,8±22,7
АТ (mmHg) середній	126,5±13,1	125,1±17,1	91,5±6,1	117,2±7,6	87,8±4,2	123,5±10,1
ЧСС (ск/хв)	82,0±5,5	82,0±5,5	79,5±2,5	83,0±5,7	79,5±2,5	83±5,7

У всіх хворих відзначено гіперкінетичний тип кровообігу за даними доплерЕхоКГ із МОК = ($9,87 \pm 0,39$) л/хв, CI = ($5,67 \pm 0,16$) л/хв*м².

В основній групі алгоритм ЕПОГМ пацієнтів з феохромоцитомою у передопераційному періоді був реалізований наступним чином. На першому етапі (передопераційна таблетована гіпотензивна терапія) призначались таблетовані селективні α_1 -адреноблокатори – доксазозин у середній дозі ($10,0 \pm 1,0$) мг (6–16 мг на добу перорально в два прийоми) за 7–14 діб до операції під контролем артеріального тиску та ЧСС, або урапідил (капсули) 60 мг 2–3 рази на добу (середня доза – ($144,0 \pm 11,2$) мг), який отримували 6 (18%) пацієнтів. Призначення виконувалися на рівні консультативної поліклініки та первинного огляду хірурга та анестезіолога.

Другий етап (передопераційна інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом та корекція гіповолемії збалансованими кристалоїдними розчинами та 10% розчином гідроксietильованого крохмалю (ГЕК, 200/0,5) – Рефортан плюс 10%) включав застосування внутрішньовенної повіль-

ної інфузії урапідилу, інфузії збалансованих кристалоїдних розчинів та Рефортану плюс 10%. На другому етапі в середньому за ($18,9 \pm 1,3$) години хворі надходили до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де проводилась катетеризація центральної вени з вимірюванням ЦВТ. У всіх хворих відзначена гіповолемія, ЦВТ тиск становив ($28,8 \pm 3,5$) мм вод. ст. Під контролем неінвазивного моніторингу гемодинаміки проводилась інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом із середньою швидкістю ($9,7 \pm 1,9$) мг/год. Методика розведення урапідилу: 20 мл урапідилу (5 мг в 1 мл) розводиться в 30 мл 0,9% розчину NaCl (1 мл готового розчину містить 2 мг урапідилу), готовий розчин вводиться внутрішньовенно (в/в) із швидкістю 5–15 мг/год за допомогою інфузомата. Додатково болюсно при симпатоадреналових кризах додавався урапідил по 50–100 мг в/в струминно. На відміну від інших в/в гіпотензивних препаратів (нітрати, α -, β -адреноблокатори, неселективні (α_1, α_2) адреноблокатори, фентоламін) урапідил має центральну (за рахунок стимуляції

центральної серотонінових НТ51А) та периферичну дію (за рахунок селективних α_1 -адреноблокаторів). На периферичному рівні урапідил блокує в основному постсинаптичні α_1 -адренорецептори, пригнічуючи судинозвужувальну дію катехоламінів. На центральному рівні урапідил модулює активність центру регуляції кровообігу, що запобігає рефлекторному підвищенню тону симпатичної нервової системи або зниженню тону судинного русла [8, 9]. При застосуванні урапідилу не виникає рефлекторної тахікардії, рівень АТ дозозалежно знижується при збільшенні швидкості інфузії або болюсному введенні. За 1,5–2 години до початку оперативного втручання починали гіперволемічну гемодилуцію Рефортаном плюс 10% із швидкістю 3–4 мл/кг/год після попереднього волемічного навантаження ізотонічними збалансованими розчинами кристаліодів у дозуванні 6–7 мл/кг/год. Рефортан плюс 10% – це ГЕК другої генерації з найвищим волемічним коефіцієнтом серед колоїдних розчинів, який забезпечує експансивне збільшення об'єму плазми (у вигляді плато)

приблизно до 145% від введеного об'єму протягом 1 години і приблизно до 100% протягом наступних 3 годин після закінчення інфузії за рахунок високого колоїдно-осмотичного тиску, який дорівнює 65 мм рт.ст. [28]. Такий спосіб інфузійної терапії на тлі зниження загального периферичного судинного опору (ЗПСО) при застосуванні урапідилу запобігає розвитку значної гіпотензії після кліпування *v. centralis* та зберігає адекватні параметри показників гемодинаміки. Другий етап завершився премедикацією та переведенням хворих до операційної. При симпатоадреналових кризах на цьому етапі болюсно в/в вводився урапідил (середні дози $(81,2 \pm 6,8)$ мг) [27].

У контрольній групі алгоритм ЕПОГМ пацієнтів з феохромоцитомою не використовувався. За результатами спостережень АТ у контрольній групі за 24–48 годин до операції та в передопераційній залишався достовірно ($p \leq 0,05$) підвищеним порівняно з основною групою при відносно однаковій ЧСС. Дані різниці АТ та ЧСС наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Деякі показники гемодинаміки в досліджуваних групах, (М \pm σ)

	Параметр гемодинаміки	Різниця між основною та контрольною групами (М \pm σ)
За 24-48 годин до операції	АТ (mmHg) систолічний	43,3 \pm 12,2*
	АТ (mmHg) діастолічний	23,3 \pm 11,2*
	АТ (mmHg) пульсовий	20 \pm 8,7*
	АТ (mmHg) середній	30 \pm 10,8*
	ЧСС (ск/хв)	11,6 \pm 7,0*
У передопераційній	АТ (mmHg) систолічний	64,4 \pm 19,4*
	АТ (mmHg) діастолічний	31,1 \pm 6,0*
	АТ (mmHg) пульсовий	33,3 \pm 18,0*
	АТ (mmHg) середній	42,2 \pm 8,8*
	ЧСС (ск/хв)	11,6 \pm 7,0*

Примітка:* – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$) за *t*-критерієм Стьюдента.

ВИСНОВКИ

Упровадження сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів з феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру забезпечує високу ефективність та безпеку для пацієнта за рахунок кращого контролю параметрів гемодинаміки.

Етапний периопераційний гемодинамічний менеджмент при підготовці до операції та під час хірургічного втручання на надниркових залозах з приводу феохромоцитом є ефективним та безпечним методом стабілізації показників гемодинаміки.

Гемодинамічних ускладнень на етапі передопераційної підготовки з використанням етапного периопераційного гемодинамічного менеджменту в основній групі не спостерігалось.

Доксазозин та урапідил є препаратами вибору для пероральної базової довготривалої адrenoблокуючої передопераційної підготовки пацієнтів з феохромоцитомами наднирників.

Урапідил інфузійно є препаратом вибору для контролю за гемодинамічними показниками у пацієнтів з феохромоцитомою з обов'язковим початком інфузії перед операцією.

ГЕК (200/0,5) 10% є препаратом вибору для гіперволемічної гемодилуції за рахунок високого онкотичного тиску в дозуванні 3–4 мл/кг/год за 1,5–2 годинами перед операцією.

ЛІТЕРАТУРА

1. *H. Chen, R.S. Sippel, M.S. O'Dorisio, A.I. Vinik, R.V. Lloyd and K. Pacak.* North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas*, Vol. 39, 2010, P. 775–783.
2. *K. Pacak, G. Eisenhofer, H. Ahlman, S R. Bornstein, A.P. Gimenez-Roqueplo, A.B. Grossman, N. Kimura, M. Mannelli, A.M. McNicol and A.S. Tischler.* International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: Recommendations for Clinical Practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, Vol. 3, 2007, P. 92–102.
3. *Lenders et al.* Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1915–1942.
4. *W.F. Young.* Williams Textbook of Endocrinology. Saunders/Elsevier, Philadelphia, 2008.
5. *J.W. Lenders, G. Eisenhofer, M. Mannelli and K. Pacak.* Pheochromocytoma. *Lancet*, Vol. 20–26, № 366, 2005, P. 665–675.
6. *S.S. Bajwa and S.K. Bajwa.* Implications and Considerations during Pheochromocytoma Resection: A Challenge to the Anesthesiologist. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*, Vol. 15, № S4, 2011, P. S337–S344.
7. *G. Eisenhofer, G. Rivers, A.L. Rosas, Z. Quezado, W.M. Manger and K. Pacak.* Adverse Drug Reactions in Patients with Pheochromocytoma: Incidence, Prevention and Management. *Drug Safety*, Vol. 30, 2007, P. 1031–1062.
8. *M.A. Kinney, B.J. Narr and M.A. Warner.* Perioperative Management of Pheochromocytoma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol. 16, 2002, P. 359–369.
9. *Habbe N.1., Ruger F., Bojunga J., Bechstein W.O., Holzer K.* Urapidil in the preoperative treatment of pheochromocytomas: a safe and cost-effective method. *World J Surg.* 2013 May; 37(5):1141–6.
10. *Steib A.1., Collin F., Stojeba N., Coron T., Weber J.C., Beller J.P.* Use of urapidil during surgery for pheochromocytoma. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(2):142–8.
11. *K. Pacak.* Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*, Vol. 92, 2007, P. 4069–4079.
12. *C. Lentschener, S. Gaujoux, A. Tesniere and B. Dousset.* Point of Controversy: Perioperative Care of Patients Undergoing Pheochromocytoma Removal—Time for a Reappraisal? *European Journal of Endocrinology*, Vol. 165, 2011, P. 365–373.
13. *R.T. Wall.* Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease. Saunders/Elsevier, Philadelphia, 2008.
14. *I. Jugovac, M. Antapli and S. Markan.* Anesthesia and Pheochromocytoma, *International Anesthesiology Clinics*, Vol. 49, 2011, P. 57–61.
15. *T. C. Westfall and D. P. Westfall.* The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill, New York, 2011.
16. *H. Bruynzeel, R.A. Feelders, T.H. Groenland, A.H. vanden Meiracker, C.H. van Eijck, J.F. Lange, W.W. de Herder and G. Kazemier.* Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 95, 2010, P. 678–685.
17. *A. Nizamoğlu, Z. Salihoğlu and M. Bolayrl.* Effects of Epidural-and-General Anesthesia Combined versus General Anesthesia during Laparoscopic Adrenalectomy. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, Vol. 21, 2011, P. 372–379.

18. T. Isosu, S. Obara, S. Ohashi, A. Hosono, Y. Nakano, T. Imaizumi, M. Mogami, H. Iida and M. Murakawa. Examination of the Usefulness of Non-Invasive Stroke Volume Variation Monitoring for Adjusting Fluid Supplementation during Laparoscopic Adrenalectomy in Patients with Pheochromocytoma. *Fukushima Journal of Medical Science*, Vol. 58, 2012, P. 78–81.
19. R. Domia and H. Sulaa. Pheochromocytoma, the Challenge to Anesthesiologists, *Journal of Endocrinology & Metabolism*, Vol. 1, 2011, P. 97–100.
20. M.A. Kinney, M.E. Warner, J.A. van Heerden, T.T. Horlocker, W.F. Young Jr., D.R. Schroeder, P.M. Maxson and M.A. Warner. Perioperative Risks and Outcomes of Pheochromocytoma and Paraganglioma Resection. *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 91, 2000, P. 1118–1123.
21. M.F. James and L. Cronjé. Pheochromocytoma Crisis: The Use of Magnesium Sulfate. *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 99, 2004, P. 680–686.
22. S. Herroeder, M. E. Schönherr, S. G. De Hert and M. W. Hollmann, "Magnesium—Essentials for Anesthesiologists," *Anesthesiology*, Vol. 114, 2011, pp. 971–993.
23. M.S. Lord and J.G. Augoustides. Perioperative Management of Pheochromocytoma: Focus on Magnesium, Clevidipine, and Vasopressin. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol. 26, 2012, P. 526–531.
24. A.N. Van der Horst-Schrivers, M.N. Kerstens and B.H. Wolffenbuttel. Preoperative Pharmacological Management of Pheochromocytoma. *Netherlands Journal of Medicine*, Vol. 64, 2006, P. 290–295.
25. Guillemot J.1., Compagnon P., Cartier D., Thouennon E., Bastard C., Lihmann I., Pichon P., Thuillez C., Plouin P.F., Bertherat J., Anouar Y., Kuhn J.M., Yon L., Lefebvre H. Metoclopramide stimulates catecholamine- and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT4) receptors. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar;16(1):281–90. doi: 10.1677/ERC-08-0190. Epub 2008 Oct 23.
26. Daniel D. Kim¹, Christiano Matsui, Judymara L. Gozzani, Ligia A.S.T. Mathias. Pheochromocytoma Anesthetic Management. *Open Journal of Anesthesiology*, 2013, № 3, P. 152–155.
27. Черенько С.М., Дубров С.О., Кунатовський М.В., Товкай О.А., Тарасенко С.О. Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – № 2 (74). – С. 115–123.
28. Інструкція з медичного застосування препарату Рефортан плюс 10%, Р.П. № UA/6680/01/01 від от 28.09.2012. Наказ МОЗ № 755 від 28.09.2012.

РЕЗЮМЕ

Передопераційна медикаментозна підготовка α-адреноблокаторами як невід’ємна складова периопераційного анестезіологічного менеджменту лапароскопічних адреналектомій при феохромоцитомі

М.В. Кунатовський

Мета роботи – розробка, клінічна оцінка та впровадження вдосконаленої схеми передопераційної медикаментозної підготовки α-адреноблокаторами як невід’ємної складової сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів з феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру із застосуванням алгоритму етапного периопераційного гемодинамічного менеджменту (ЕПОГМ).

Матеріали та методи. Проведено порівняння показників гемодинаміки на етапах первинної консультації, за 24–48 годин до операції та в передопераційній в основній групі (33 жінки з феохромоцитомою надниркових залоз, яким було виконано хірургічне видалення феохромоцитом шляхом відеоасистованої лапароскопічної адреналектомії) та контрольній групі (33 жінки з феохромоцитомою надниркових залоз, яким було виконано хірургічне видалення феохромоцитом шляхом відеоасистованої лапароскопічної адреналектомії у 19 (58%) хворих, шляхом відкритої люмболапаротомії – 14 (42%) хворих). В основній групі була застосована передопераційна підготовка α-адреноблокаторами перорально більш ніж за 14 діб перед операцією, за 24–48 годин до операції всі пацієнти були переведені до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де пероральний прийом α-адреноблокаторів замінили на внутрішньовенне введення під моніторингом показників гемодинаміки. Контрольна група отримувала таблетовані α-адреноблокатори протягом 5 діб або менше передопераційно. Інфузійне введення α-адреноблокаторів напередодні операції не застосовувалось.

Результати та обговорення. У всіх хворих достовірно ($p < 0,001$) спостерігався підвищений рівень метанефринів добової сечі. Згідно з

алгоритмом ЕПОГМ на першому етапі застосовували доксазозин у дозі (10,0±1,0) мг або урапідил у дозі (144,0±11,2) мг у 2 прийоми. На другому етапі виконували гемодилію 10% розчином ГЕК (200/0,5) та інфузійну керовану гіпотензивну терапію урапідилом із середньою швидкістю (9,7±1,9) мг/год. За результатами спостережень артеріальний тиск у контрольній групі за 24–48 годин до операції та в передопераційній залишався достовірно ($p \leq 0,05$) підвищеним порівняно з основною групою при однаковій ЧСС.

Висновки. Впровадження передопераційної медикаментозної підготовки α -адреноблокаторами забезпечило високу ефективність та безпеку стану пацієнтів у передопераційному періоді за рахунок адекватного контролю гемодинаміки.

Ключові слова: феохромоцитома, передопераційна підготовка, анестезія, етапний периопераційний гемодинамічний менеджмент, урапідил, доксазозин, рефортан.

РЕЗЮМЕ

Предоперационная медикаментозная подготовка α -адреноблокаторами как неотъемлемая составляющая периоперационного анестезиологического менеджмента лапароскопических адреналэктомий при феохромоцитоме
М.В. Кунатовский

Цель работы – разработка, клиническая оценка и внедрение усовершенствованной схемы предоперационной медикаментозной подготовки α -адреноблокаторами как неотъемлемой составляющей современного анестезиологического менеджмента пациентов с феохромоцитомой в условиях специализированного эндокринологического центра с применением алгоритма этапного периоперационного гемодинамического менеджмента (ЭПОГМ).

Материалы и методы. Проведено сравнение показателей гемодинамики на этапах первичной консультации, за 24–48 часов до операции и в предоперационной в основной группе (33 женщины с феохромоцитомой надпочечников, которым было выполнено удаление феохромоцитомы путем малоинвазивных эндоскопических технологий – лапароскопической адреналэктомии) и контрольной группе (33 женщины с феохромоцитомой надпочечников: 19 (58%) пациенткам было выполнено удаление феохромоцитомы путем

лапароскопической адреналэктомии, 14 (42%) – путем люмболапаротомии). Основная группа на этапе предоперационной подготовки получала α -адреноблокаторы перорально более 14 суток, за 24–48 часов до операции пациенты были переведены в отделение анестезиологии и интенсивной терапии, где пероральный прием α -адреноблокаторов был заменен на внутривенное введение под контролем параметров гемодинамики. Контрольная группа на этапе предоперационной подготовки получала таблетированные α -адреноблокаторы кратковременно (менее 5 суток) без перехода на внутривенную инфузию.

Результаты и обсуждение. У всех больных был отмечен достоверно ($p < 0,001$) повышенный уровень метанефринов суточной мочи. Согласно алгоритму ЭПОГМ, на первом этапе применяли доксазозин в дозе (10,0±1,0) мг или урапидил в дозе (144,0±11,2) мг в 2 приема. На втором этапе выполняли гемодилію 10% раствором ГЭК (200/0,5) и инфузионную управляемую гипотензивную терапію урапідилом со средней скоростью (9,7±1,9) мг/час. Отмечено, что артериальное давление в контрольной группе за 24–48 часов до операции и в предоперационной оставалось достоверно ($p \leq 0,05$) повышенным по сравнению с основной группой при одинаковой ЧСС.

Выводы. Внедрение предоперационной медикаментозной подготовки α -адреноблокаторами обеспечило высокую эффективность и безопасность состояния пациентов в предоперационном периоде за счет адекватного контроля гемодинамики.

Ключевые слова: феохромоцитома, предоперационная подготовка, анестезия, этапный периоперационный гемодинамический менеджмент, урапидил, доксазозин, рефортан.

SUMMARY

Preoperative drug preparation with α -blockers as an integral component of perioperative anesthetic management of laparoscopic adrenalectomy in patients with pheochromocytoma
M.V. Kunatovskiy

The objective. Introduction of improved scheme of using the preoperative oral α -blockers as an integral part of modern anesthetic management in patients with pheochromocytoma in the specialized endocrine center by using the algorithm staged perioperative hemodynamic management (SPOHM).

Materials and methods. The comparison of hemodynamic parameters was performed at the following stages: the initial consultation, 24–48 hours before the operation and the preoperative room in the main group (33 women with adrenal pheochromocytoma who were underwent video-assisted laparoscopic adrenalectomy) and the control group (33 women with adrenal pheochromocytoma: 19 (58 %) underwent laproscopic adrenalectomy and 14 (42%) lumbotomy. The main group in the preoperative leadup received α -blockers orally over 14 days before admission to the specialized endocrine center; 24–48 hours before the operation the patients were shifted to the intensive care unit (ICU), where oral α -blockers were replaced by infusion of intravenous α -blockers with continuous monitoring of hemodynamics. The control group in the preoperative leadup received α -blockers orally (less than 5 days) without infusion of intravenous α -blockers preoperatively.

Results and discussion. All patients had significantly ($p < 0,001$) elevated level of metanephrine in 24 urine.

According to the SPOHM algorithm either doxazosin at a dose of (10,0+ \pm 1,0) mg once daily or urapidil at a dose (144,0+ \pm 11,2) mg twice daily were used at the first stage. The preoperative infusion controlled hypotensive therapy with urapidil at a dose 9,7+ \pm 1,9 mg/h and correction of hypovolemia by balanced crystalloid solutions and 10% solution of hydroxyethyl starch (HES) (200/0,5) were performed on the 2nd stage. It was noted that blood pressure in the control group for 24–48 hours prior to surgery and preoperative stage was significantly ($p \leq 0,05$) higher in comparison with the main group.

Conclusions. Introduction of pre-operative α -blocker usage provides high efficiency and safety of patients in the preoperative period due to better hemodynamic control.

Key words: pheochromocytoma, preoperative preparation, anesthesia, staged perioperative hemodynamic management, urapidil, doxazosin, refoctan.

Дата надходження до редакції 20.05.2016 р.