

УДК 616.452: 616-089.5-031.81

ЧЕРЕНЬКО С.М.¹, ДУБРОВ С.О.², КУНАТОВСЬКИЙ М.В.¹, ТОВКАЙ О.А.¹, ТАРАСЕНКО С.О.¹

¹ ДУ «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ, Україна

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ФЕОХРОМОЦИТОМ В УМОВАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНОГО ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ЦЕНТРУ

Резюме. Мета роботи: упровадження сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру із застосуванням алгоритму етапного періопераційного гемодинамічного контролю.

Матеріали й методи. Проведена імплементація анестезіологічного менеджменту в 33 жінок із феохромоцитомою надниркових залоз при її хірургічному видаленні шляхом відеоасистованої лапароскопічної адреналектомії. Усім пацієнткам застосовувався алгоритм етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту (ЕПОГМ): передопераційна таблетована гіпотензивна терапія до надходження в стаціонар, передопераційна інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом та корекція гіповолемії збалансованими кристалоїдними розчинами та 10% розчином гідроксіетил-крохмалю (ГЕК) (200/0,5) на другому етапі, інтраопераційна інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом на третьому етапі під контролем інвазивного та неінвазивного моніторингу гемодинаміки і профілактика надниркової недостатності та корекція гіповолемії на четвертому етапі.

Результати та обговорення. У всіх хворих був відмічений вірогідно ($p < 0,001$) підвищений рівень метанефринів добової сечі до $1831,6 \pm 337,9$ мкг/24 год (контроль $169,3 \pm 12,7$ мкг/24 год). Згідно з розробленим алгоритмом ЕПОГМ на першому етапі застосовували доксазозин $10,0 \pm 1,0$ мг або урапідил $144,0 \pm 11,2$ мг у 2 прийоми. На другому етапі виконували гемодилуцію 10% розчином ГЕК (200/0,5) та інфузійну керовану гіпотензивну терапію урапідилом із середньою швидкістю $9,7 \pm 1,9$ мг/год. На третьому етапі інтраопераційно швидкість інфузії урапідилу становила $1,25 \pm 0,08$ мг/хв (додатково при хірургічному видаленні надниркової залози з феохромоцитомою болюсно вводився урапідил 25–50 мг в/в при виявленні навіть мінімального підвищення артеріального тиску). На четвертому етапі здійснювалась профілактика надниркової недостатності та гіповолемії.

Висновки. Упровадження анестезіологічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомами в спеціалізованому ендокринологічному центрі забезпечило високу ефективність та безпеку при лапароскопічних адреналектоміях під час загальної анестезії та відсутність випадків із летальним кінцем. ЕПОГМ при підготовці до операції та під час хірургічного втручання є ефективним, легко керованим та безпечним методом стабілізації показників гемодинаміки у пацієнтів із феохромоцитомами під час адреналектомії.

Ключові слова: феохромоцитома, анестезія, етапний періопераційний гемодинамічний менеджмент, урапідил, рефортан.

Адреса для листування з авторами:

Кунатовський М.В.

м. Київ, Кловський узвіз, 13а, відділ ендокринної хірургії
Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
E-mail: kunatovskiy@hotmail.com

© Черенько С.М., Дубров С.О., Кунатовський М.В.,
Товкай О.А., Тарасенко С.О., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Вступ

Феохромоцитома — це катехоламін-продукуюча пухлина із хромафінних клітин, частота її розташування в надниркових залозах сягає 80 %. Феохромоцитома може становити велику проблему для анестезіолога, оскільки її клінічні симптоми невизначені, діагностика пов'язана із складними, обмежено впровадженими й обмежено доступними діагностичними тестами, та відзначається високий ризик виникнення критичних подій, у тому числі із летальним кінцем (коли захворювання не було діагностовано за життя). Нові дослідження показали, що до 30 % випадків феохромоцитом пов'язані з автосомними генетичними мутаціями [1, 2].

Клінічна маніфестація феохромоцитомою варіабельна, неспецифічна й залежить від профілю продукції катехоламінів. Класична тріада — головний біль, серцебиття й потовиділення — присутні в 70 % випадків, і тільки 50 % хворих мають стійку гіпертензію. Щорічна захворюваність оцінюється у 2–8 випадків на мільйон у загальній популяції, поширеність становить від 0,1 до 0,6 % у популяції з гіпертензією [3, 4].

Кращим тестом для діагностики феохромоцитомою є вимірювання плазматичних метанефринів (чутливість 99 % і специфічність 89 %) або рівня метанефринів у добовій сечі. Оскільки багато ліків можуть впливати на цей тест (табл. 1), правильна підготовка пацієнта має першорядне значення.

Кращим варіантом для виявлення топографічного розташування пухлини є використання метаболічних маркерів синтезу катехоламінів, таких як скінтиграфія з ¹²³I-MIBG (метайодбензилгуанідин) та позитронно-емісійна томографія з флуородофаміном-18 [3, 4].

Серед методів лікування феохромоцитомою найкращим є хірургічне видалення ураженої надниркової залози. Внаслідок ретроперитонеального розташування надниркових залоз переважно застосовується методика лапароскопічної адреналектомії [4]. Для лікування метастазів застосовуються інші варіанти, такі як симптоматичне лікування адреноблокаторами, променева терапія з ¹³¹I-MIBG, хіміотерапія й загальноприйнята променева терапія. Прогноз при лікуванні метастазів сумнівний, виживання менше ніж 50 % протягом 5 років [1, 4].

Оптимальний преанестезіологічний менеджмент має життєво важливе значення при лікуванні феохромоцитомою, його основною метою є клінічний контроль проявів захворювання та зменшення плазматичного рівня катехоламінів. Застосування медичних засобів для альфа-адренергічної блокади (табл. 2), в тому числі таких як фентоламін, феноксибензамін, урапідил, найбільше впливає на зменшення госпітальної летальності за рахунок інгібіції згубного впливу вазоконстрикції [5–9].

Головною метою під час операції є підтримка стабільності гемодинаміки, оскільки звичайні хірургічні подразники (укладання пацієнта на операційному столі, індукція анестезії, інтубація, маніпуляції з пухлиною) можуть викликати тяжку гіпертензію. Більшість анестезуючих методик і лікарських препаратів для анестезії вважаються безпечними. Поряд з регулярним моніторингом (неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ), електрокардіографія (ЕКГ), частота серцевих скорочень (ЧСС), SpO₂) рекомендується інвазивний моніторинг показників гемодинаміки [7, 10–15].

Таблиця 1. Лікарські препарати, що впливають на лабораторні тести або лікування феохромоцитомою

Клас препаратів	Механізм дії	Лікарський препарат	Клінічне використання
Антагоністи D2-допамінергічних рецепторів	Інгібування антагоністів вивільнення катехоламінів у симпатичних гангліях	Метоклопрамід	Протиблювотний і прокінетичний засіб
		Дроперидол, хлорпромазин	Протиблювотний і антипсихотичний засіб
Інгібування зворотного захвату норадреналіну	Підвищення концентрації норадреналіну	Іміпрамін, амітриптилін	Лікування невропатичного болю, мігрені, депресії та безсоння
Інгібування моноаміноксидази	Інгібування шляху деградації катехоламінів	Селегілін	Хвороба Паркінсона
Антагоністи β-адренорецепторів	Підвищення α-адренергічної дії	Пропранолол, метопролол	Аритмії, гіпертензія, лікування кардіоміопатій
		Тимолол	Глаукома
Симпатоміметики	Стимуляція викиду катехоламінів із феохромоцитомою	Ефедрин, псевдоефедрин, фенілефрин	Деконгестант (проти набрякова дія)
		Амфепрамон, фенфлурамін	Анорексигенні засоби
		Метилфенідат	Синдром дефіциту уваги й гіперактивності
		Альбутерол, тербуталін	Бронходилататор
		Кокаїн, амфетамін та його деривати	Місцева анестезія, психостимулятор
		Вазоактивні засоби	Підтримка гемодинаміки

Таблиця 2. Механізм дії і фармакокінетика лікарських засобів, що використовуються для контролю артеріального тиску в пацієнтів із 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	Більше ніж 72 години	Невідомий	Нирковий та фекальний	24 години	Невідоме	Невідомий
Доксазозин	Конкурентне інгібування α_1 -адренергічних рецепторів	Більше ніж 24 години	Печінка	Нирковий та фекальний	22 години	98 %	2 л/кг маси тіла
Празозин	Конкурентне інгібування α_1 -адренергічних рецепторів	10–24 години	Печінка	Нирковий та фекальний	2–3 години	92–97 %	0,5 л/кг маси тіла
Метопролол	Конкурентне інгібування β_1 -адренергічних рецепторів	5–8 годин	Печінка	Нирковий	3–8 годин	12 %	5,5 л/кг маси тіла
Лабеталол	Конкурентне інгібування α_1 - та β_1 -адренергічних рецепторів	2–18 годин	Печінка	Нирковий	5 годин	50 %	9,4 л/кг маси тіла
Нікардипін	Блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду	8 годин	Печінка	Нирковий та фекальний	2–4 години	Більше ніж 95 %	8,3 л/кг маси тіла
Ніфедипін	Блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду	Невідомий	Печінка	Нирковий	2–5 годин	Від 92 до 98 %	0,7 л/кг маси тіла
Урапідил, капсули	Антагоніст α_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

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

Післяопераційний догляд у відділенні інтенсивної терапії є бажаним, оскільки в прооперованих пацієнтів може мати місце нестабільність артеріального тиску (до 50 % пацієнтів із періопераційною гіпертензією й високим плазматичним рівнем катехоламінів), гіпоглікемія (пацієнти можуть мати знижений рівень глікогену у зв'язку із збільшенням глікогенолізу й ліполізу, що викликані адренергічними стимулами) [20–23].

У післяопераційному періоді потрібен довготривалий контроль за плазматичною концентрацією катехоламінів та метанефринів сечі (у літературі описані випадки пізнього рецидиву пухлини). Генетичне тесту-

вання слід зробити серед родичів першого ступеня спорідненості при підтверджених випадках або при підозрі на генетичні синдроми (нейрофіброматоз, пухлини мозочка, медулярна карцинома щитоподібної залози, гіперпаратиреоз) [10, 11].

Узагалі феохромоцитома кидає серйозний виклик професіоналізму анестезіолога внаслідок того, що даний вид пухлини достатньо рідкісний, неспецифічності клінічних симптомів, необхідності комплексного підходу до діагностики й високої ймовірності несприятливих результатів, у тому числі й 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 із застосуванням α -адренергічних антагоністів найбільше впливає на зниження періопераційної смертності. Більшість експертів вважають адекватним по-

чаток лікування α -адреноблокаторами у період від 14 до 21 дня перед операцією.

Під час операції може виникнути нестабільність гемодинаміки через больову стимуляцію або маніпуляції з пухлиною, тому гіпотензивні засоби слід тримати наготові до початку індукції наркозу (табл. 3). Зазвичай симптоматичний ад'ювант, що використовується в анестезії (наприклад, метоклопрамід, дроперидол), слід вибирати розумно, тому що він може спровокувати симпатоадреналовий криз [24] (табл. 1).

Усім пацієнтам в післяопераційному періоді рекомендоване спостереження у відділенні інтенсивної терапії [25].

Усі пацієнти з феохромоцитомою повинні спостерігатися протягом усього життя. Родичі пацієнтів із підтвердженими випадками феохромоцитоми повинні бути проінформовані про підвищений ризик катехоламініргічних кризів [15, 25].

Мета роботи: впровадження сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру із застосуванням алгоритму етапного періопераційного гемодинамічного контролю.

Матеріали і методи

Протягом 2013–2015 рр. у відділі ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів

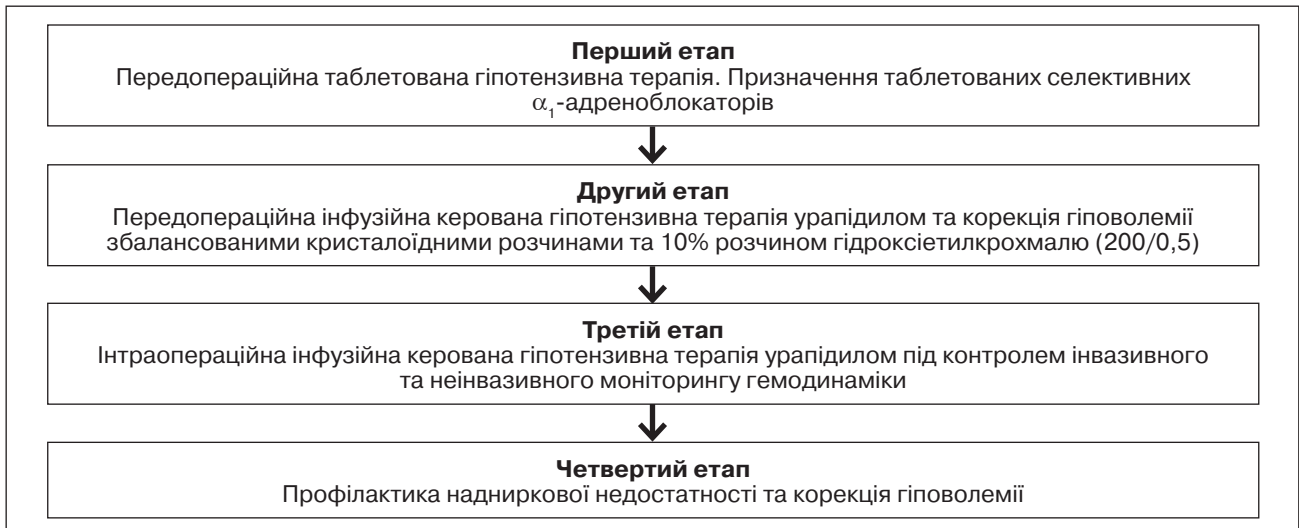
і тканин МОЗ України імплементували анестезіологічний менеджмент [25] при хірургічному видаленні феохромоцитоми надниркових залоз шляхом малоінвазивних технологій — проведена відеоасистована лапароскопічна адреналектомія у 33 жінок із феохромоцитомою надниркових залоз. Середній вік жінок становив $47,0 \pm 1,9$ року, індекс маси тіла — $26,2 \pm 0,7$, площа тіла — $1,73 \pm 0,02$ м². Правобічне розташування пухлини було у 25 (75,8 %) жінок, решта мала лівобічну локалізацію. Операційне втручання виконувалось в умовах загальної анестезії із штучною вентиляцією легень у вигляді низькопоточної інгаляційної анестезії севофлураном за напівзакритим контуром наркозною станцією FELIX Visio Integra із вбудованим мультигазовим аналізатором (контроль рівня кисню, вуглекислого газу, севофлурану в газовій суміші на вдиху та видиху). Особливістю наркозних станцій FELIX Visio Integra також є те, що вони запрограмовані на неможливість подачі гіпоксемічної газової суміші пацієнту, що знижує ризик ятрогенних помилок та ускладнень.

Діагноз феохромоцитоми був підтверджений комп'ютерною томографією, визначенням рівня метанефринів у добовій сечі та клінічними спостереженнями.

Усім пацієнтам проводився контроль гемодинаміки кардіомонітором Mediana з визначенням АТ, пульсового АТ, ЧСС, SpO₂, ЕКГ, контроль центрального венозного тиску (ЦВТ). З огляду на особливості гемодинамічних порушень у пацієнтів із феохромоцитомою

Таблиця 3. Механізм дії та фармакокінетика лікарських препаратів, що використовуються для інтенсивної терапії нестабільного артеріального тиску при феохромоцитомі

Лікарський засіб	Механізм дії	Тривалість дії	Метаболізм	Шляхи виведення	Період напіввиведення	Зв'язування з білками плазми	Об'єм розподілу
Нитроглицерин	Венозна вазодилатація (опосередкована оксидом азоту)	3–5 хвилин	Печінка	Нирковий	1–4 хвилини	60 %	3 л/кг
Нітропрурид	Венозна вазодилатація (опосередкована оксидом азоту)	1–10 хвилин	Печінка	Нирковий	2 хвилини	Невідоме	0,3 л/кг
Фентоламін	Неконкурентне інгібування α -адренергічних рецепторів	15–30 хвилин	Печінка	Нирковий	19 хвилин	50 %	Невідомий
Урапідил, ампули	Антагоніст α_1 -адренергічних рецепторів	3 години	Печінка	Нирковий (50–70 %) та фекальний	3–5 годин	80 %	0,5 л/кг
Нікардипін	Інгібування повільних кальцієвих каналів	8 годин	Печінка	Нирковий та фекальний	2–4 години	Більше ніж 95 %	8,3 л/кг
Фенолдопам	Агоніст дофамінергічних D1- і α_2 -адренергічних рецепторів	15 хвилин	Печінка	Нирковий	5 хвилин	85–90 %	0,6 л/кг
Сульфат магнію	Неконкурентний антагоніст рецептора кальцію	30 хвилин	Невідомий	Нирковий	Невідомий	40 %	0,4 л/кг
Есмолол	Конкурентна блокада β_1 -адренергічних рецепторів	10–30 хвилин	Естерази плазми	Нирковий	10 хвилин	55 %	3,2 л/кг
Лідокаїн	Зниження проникності біологічних мембран для іонів натрію	10–20 хвилин	Печінка	Нирковий	2 години	60–80 %	2 л/кг



Рисунк 1. Алгоритм етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою

мою на етапах передопераційної підготовки, операції та раннього післяопераційного періоду нами використовувався алгоритм етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту феохромоцитомою (рис. 1). У післяопераційному періоді визначався рівень кортизолу плазми як маркера надниркової недостатності. Усім пацієнтам проводили стандартні обстеження: загальний аналіз крові, сечі, коагулограма, біохімічний аналіз (рівень білірубину, сечовини, креатиніну, цукор крові, загальний білок тощо).

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результати та обговорення

При обстеженні хворих виявлено, що рівень метанефрину добової сечі був вірогідно ($p < 0,001$) підвищений у декілька разів порівняно з контролем ($169,3 \pm 12,7$ мкг/24 год) і, за результатами наших досліджень, становив $1831,6 \pm 337,9$ мкг/24 год.

Премедикація включала в себе внутрішньом'язове введення омпонону 1,0 мл та 0,5% розчину діазепаму (середня доза $12,60 \pm 0,65$ мг). Для індукції анестезії у 23 (70 %) хворих використовували тіопентал натрію $5,5 \pm 0,1$ мг/кг, у 10 (30 %) хворих — пропофол $1,80 \pm 0,07$ мг/кг. Для інтубації трахеї застосовували рокуронію бромід у дозуванні 0,6 мг/кг маси тіла (середня доза $43,1 \pm 1,1$ мг). Анестезія севофлураном проводилась за такою схемою: після інтубації трахеї й підключення до наркозної станції використовували свіжу газову суміш (FGF) 2 л/хв протягом 4–6 хвилин при 6–7 об% севофлурану на випаровувачі до досягнення концентрації севофлурану на видиху 1,3–1,4 % (приблизно 0,7 МАК), далі проводилась низькопоточна інгаляційна анестезія севофлураном при FGF = 0,5–0,6 л/хв, севофлуран $2,82 \pm 0,04$ об% на випаровувачі. Потік свіжої газової суміші становив $0,57 \pm 0,05$ л/хв, $FiO_2 = 0,82 \pm 0,40$, використовувався режим об'єм-

контрольованої вентиляції. Середня частота дихання становила $11,60 \pm 0,07$ на хвилину, дихальний об'єм $481,2 \pm 12,4$ мл, $P_{peak} = 14,7 \pm 1,3$ см H_2O , позитивний тиск у кінці видиху на рівні 5 см вод.ст. застосовувався в 75,8 % анестезій. Середній рівень кисню в газовій суміші становив $78,7 \pm 1,3$ % та $73,8 \pm 1,1$ % відповідно на вдиху та видиху, парціальний тиск вуглекислого газу на видиху становив $38,7 \pm 1,1$ мм рт.ст. Питома вага севофлурану становила на під час операції $1,60 \pm 0,04$ % та $1,34 \pm 0,03$ % на вдиху та видиху відповідно. Після накладання кліпси на v.centralis подача севофлурану на випаровувачі зменшувалась до 1,0 об% і припинялась з початком ушивання ран. Одночасно збільшувався FGF до 2,0 л/хв при $FiO_2 = 0,5$. Після остаточного ушивання ран проводилась «промивка» дихальних шляхів, FGF збільшувався до $5,6 \pm 0,3$ л/хв при $FiO_2 = 0,5$. Аналгезія проводилась фентанілом у дозуванні $4,48 \pm 0,01$ мкг/кг (середня доза за операцію становила $325,0 \pm 16,3$ мкг). Тривалість операції — $59,8 \pm 2,4$ хв, час від початку операції до накладання кліпси на v.centralis становив $39,2 \pm 1,7$ хв, загальна тривалість анестезії — $102,5 \pm 3,1$ хв.

Серед гемодинамічних порушень на передопераційному етапі у 25 (75,8 %) хворих відмічена постійна артеріальна гіпертензія із підвищенням артеріального тиску систолічного (АТс) до $195,4 \pm 9,7$ мм рт.ст., діастолічного (АТд) — до $108,3 \pm 2,8$ мм рт.ст. У решти прояви захворювання були у вигляді симпатоадреналових кризів. У всіх хворих відмічений гіперкінетичний тип кровообігу за даними доплер-ЕхоКГ із хвилинним об'ємом кровообігу (ХОК) $9,87 \pm 0,39$ л/хв, серцевий індекс (СІ) дорівнював $5,67 \pm 0,16$ л/(хв \cdot м²). При цьому загальний периферичний опір судин (ЗПОС) у цих хворих становить $1254,0 \pm 47,6$ дин \cdot с/см⁻⁵ та вірогідно ($p > 0,05$) не відрізняється від показників контролю ($1192,4 \pm 27,3$ дин \cdot с/см⁻⁵) (табл. 4) за рахунок збільшення як пульсового АТ до $86,2 \pm 6,8$ мм рт.ст., так і ХОК.

Таблиця 4. Показники гемодинаміки на етапах періопераційного гемодинамічного менеджменту при лапароскопічних адреналектоміях з приводу феохромоцитом (M ± m), n = 33

Показники	Перший етап	Другий етап		Третій етап			Четвертий етап
		Після 1-го етапу	Перед операцією	Початок операції	Видалення пухлини	Кінець операції	
АТс, мм рт.ст.	195,4 ± 9,7	138,9 ± 3,0*	124,8 ± 3,5*,**	93,1 ± 2,1*,**	131,2 ± 4,3*,**	118,1 ± 2,3*,**	115,1 ± 1,4
АТд, мм рт.ст.	108,3 ± 2,8	88,7 ± 2,6*	71,3 ± 2,2*,**	53,1 ± 1,7*,**	76,8 ± 2,4*,**	71,2 ± 1,6*,**	73,7 ± 0,9
САТ, мм рт.ст.	137,5 ± 4,9	105,8 ± 2,7*	89,2 ± 2,6*,**	66,5 ± 1,8*,**	95,0 ± 3,1*	86,8 ± 1,8*,**	87,5 ± 1,1*,**
Пульсовий АТ, мм рт.ст.	86,2 ± 6,8	51,2 ± 1,0*	53,7 ± 1,7*	40,0 ± 1,2*,**	54,3 ± 2,5*,**	46,8 ± 1,3*,**	41,2 ± 0,7*,**
ЧСС, уд/хв	98,1 ± 0,8	76,7 ± 0,9*	74,5 ± 1,0*	75,5 ± 2,5*	86,8 ± 2,3*,**	79,3 ± 1,4*,**	79,1 ± 0,9*
СІ, л/(хв · м ²)	5,67 ± 0,16	4,43 ± 0,14*,**	4,61 ± 0,16*	4,70 ± 0,20*	5,27 ± 0,2**	4,73 ± 0,16*,**	4,49 ± 0,13*
ЗПОС, дин · с/см ⁻⁵	1255 ± 83	1339 ± 65	1091 ± 45*,**	822 ± 42*,**	1019 ± 42*,**	1040 ± 47*	1069 ± 36*

Примітка: * — вірогідна різниця з першим етапом, $p < 0,01$; ** — вірогідна різниця з попереднім етапом, $p < 0,01$.

Запропонований алгоритм етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою в періопераційний період був реалізований у такий спосіб. **На першому етапі** (передопераційна таблетована гіпотензивна терапія) призначались таблетовані селективні α_1 -адреноблокатори — доксазозин у середній дозі $10,0 \pm 1,0$ мг (від 6 до 16 мг на добу перорально у два прийоми) за 5–7 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 гідроксіетилкрахмалу (ГЕК) (200/0,5) Рефортан® плюс 10 %) — застосування внутрішньовенної повільної інфузії урапідилу (Ебрантил®) та інфузії збалансованих кристалоїдних розчинів і Рефортану плюс 10%. На другому етапі в середньому за $18,9 \pm 1,3$ год хворі надходили до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де проводилась катетеризація центральної вени із вимірюванням ЦВТ. У всіх хворих відмічена гіповолемія, ЦВТ 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 ебрантилу: 20 мл урапідилу (5 мг в 1 мл) розводиться в 30 мл 0,9% розчину NaCl (1 мл готового розчину містить 2 мг урапідилу). Внутрішньовенне введення готового розчину відбувається зі швидкістю 5–15 мг/год за допомогою інфузомата. Додатково болюсно при симпатоадреналових кризах додавався урапідил по 50–100 мг внутрішньовенно 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 центральних серотонінових

HT51A-рецепторів) та периферійну дію (за рахунок селективних α_1 -адреноблокаторів). На периферичному рівні урапідил блокує в основному постсинаптичні α_1 -адренорецептори, таким чином 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 болюсного застосування. За 2,0–1,5 год до початку оперативного втручання починали гіперволемічну гемодилуцію Рефортаном плюс 10% зі швидкістю 3–4 мл/кг/год після попереднього волемічного навантаження ізотонічними збалансованими розчинами кристалоїдів у дозуванні 6–7 мл/кг/час. Рефортан плюс 10% — це ГЕК 2-ї генерації із найвищим волемічним коефіцієнтом серед колоїдних розчинів, що 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. [26].

Такий спосіб інфузійної терапії на тлі зниження ЗПОС при застосуванні урапідилу запобігає розвитку значної гіпотензії після кліпірування v.centralis та зберігає адекватні параметри показників гемодинаміки (табл. 4). Другий етап закінчувався премедикацією та поданням хворих до операційної. При симпатоадреналових кризах на другому етапі нами болюсно в/в вводився урапідил (середня доза $81,2 \pm 6,8$ мг).

Третій етап (інтраопераційна інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом під контролем інвазивного та неінвазивного моніторингу гемодинаміки) складався із подовженої керованої в/в інфузії урапідилу із середньою швидкістю $1,25 \pm 0,08$ мг/хв. Додатково під контролем показників гемодинаміки при хірургічному виділенні надниркової залози з феохромоцитомою болюсно вводився урапідил 25–50 мг в/в при виявлен-

ні навіть мінімального підвищення АТ (у середньому кожні 5–7 хв). Після кліпірування v.centralis надниркової залози з феохромоцитомою та видалення пухлини в/в інфузія урапідилу припиняється, подальша корекція гемодинаміки виконується темпом інфузійної терапії та глибиною седатції пацієнта. На третьому етапі середня швидкість в/в інфузії урапідилу становила $1,25 \pm 0,08$ мг/хв, додатково інтраопераційно болюсно в/в урапідил вводився у дозі $212,0 \pm 17,9$ мг. Наприкінці другого етапу та протягом третього етапу до моменту видалення пухлини показники АТ були у межах умовно нормальних значень, ЗПОС вірогідно ($p < 0,05$) знижувався (табл. 4) порівняно з контролем ($1192,4 \pm 27,3$ дин \cdot с/см⁻⁵) та первинними даними із збереженням СІ та пульсового тиску. Нами відмічено підвищення СІ до $5,27 \pm 0,21$ л/(хв \cdot м²) та пульсового АТ на етапі видалення пухлини (до кліпірування v.centralis) за рахунок викиду катехоламінів у кровообіг, але завдяки комбінації безперервної інфузії урапідилу з його болюсним введенням вдавалось утримувати параметри гемодинаміки на нормальному рівні. Після видалення пухлини відзначається стабілізація параметрів гемодинаміки та відсутність суттєвої гіпотензії за рахунок превентивної інфузійної терапії гіперонкотичним Рефортаном плюс 10%. ЗПОС тримався в межах 1019–1040 дин \cdot с/см⁻⁵ і залишався вірогідно нижчим, ніж контрольні значення, аж до кінця першої доби. Після закінчення операції після відновлення м'язового тону, ясності свідомості та адекватного самостійного дихання всі хворі були екстубовані в операційній (середній час після закінчення операції до екстубації становив $14,8 \pm 1,6$ хв).

Четвертий етап. Ранній післяопераційний період (1-ша — 2-га доба). На цьому етапі проводиться профілактика надниркової недостатності та гіповолемії шляхом застосування внутрішньом'язово гідрокортизону 250–300 мг на добу у 2–3 ін'єкції (середня доза $268,7 \pm 4,2$ мг на добу), корекції дефіциту рідини шляхом в/в інфузії збалансованих розчинів кристалоїдів 800–1200 мл та перорального вживання рідини під контролем погодинного діурезу. На четвертому етапі фіксується нормалізація показників гемодинаміки. Жодного випадку надниркової недостатності не відмічено. Рівень кортизолу на 4-ту добу становив $13,8 \pm 1,7$ мкг/дл (контроль — $15,6 \pm 2,9$ мкг/дл). Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії в післяопераційному періоді становила $19,3 \pm 0,2$ год. Усі пацієнти отримували тромбопрофілактику низькомолекулярними гепаринами 2-ї генерації з найвищим співвідношенням анти-Ха-/анти-ІІа-факторної активності 8 : 1 і найвищим рівнем анти-Ха-факторної активності [27] — беміпарин (цибор 2500) протягом 5 діб. Діурез становив $0,90 \pm 0,08$ мл/кг/год. У 2 (6 %) хворих в післяопераційному періоді спостерігались порушення ритму серцевої діяльності у вигляді надшлуночкової екстрасистолічної аритмії, в одному випадку (3 %) — пароксизм фібриляції передсердь, тахісистолична форма. Порушення були купіровані введенням кордарону (в/в краплинно 600 мг на добу з подальшим прийомом

таблетованої форми 200 мг 3 рази на добу) та призначенням β-адреноблокаторів (бісопролол 5–10 мг 1 раз на добу). Показники загального аналізу крові, сечі, коагулограми, стандартні біохімічні показники були в межах лабораторної норми без вірогідної різниці з показниками доопераційного періоду. Тривалість перебування в стаціонарі становила $9,3 \pm 0,3$ доби. Тромбогеморагічних ускладнень та жодного випадку з летальним кінцем не було.

Висновки

Упровадження сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру забезпечує високу ефективність та безпеку для пацієнта.

Етапний періопераційний 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, що дозволяє уникнути значних гемодинамічних порушень при проведенні адреналектомії.

Методом вибору хірургічного втручання для видалення феохромоцитом є лапароскопічна адреналектомія, методом анестезії — низькопоточна інгаляційна анестезія севофлураном.

Урапідил є препаратом вибору для контролю за гемодинамічними показниками в пацієнтів із 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 6–7 мл/кг/год за 1,5–2,0 год до операції.

Список літератури

1. Chen H., Sippel R.S., O'Dorisio M.S., Vinik A.I., Lloyd R.V., Pacak K. 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*.— 2010.— Vol. 39.— P. 775-783.
2. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., Bornstein S.R., Gimenez-Roqueplo A.P., Grossman A.B., Kimura N., Mannelli M., McNicol A.M. and Tischler A.S. International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: Recommendations for Clinical Practice from the First International Symposium. October 2005 // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007.— Vol. 3.— P. 92-102.
3. Young W.F. Williams Textbook of Endocrinology.— Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
4. Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M., Pacak K. Pheochromocytoma // *Lancet*.— 2005.— Vol. 20—26, № 366.— P. 665-675.
5. Bajwa S.S., Bajwa S.K. Implications and Considerations during Pheochromocytoma Resection: A Challenge to the Anesthesiologist // *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*.— 2011.— Vol. 15, № S4.— P. S337-S344.
6. Eisenhofer G., Rivers G., Rosas A.L., Quezado Z., Manger W.M. and Pacak K. Adverse Drug Reactions in

- Patients with Pheochromocytoma: Incidence, Prevention and Management // Drug Safety.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1031-1062.
7. Kinney M.A., Narr B.J., Warner M.A. Perioperative Management of Pheochromocytoma // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* — 2002. — Vol. 16. — P. 359-369.
 8. Habbe N., 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.
 9. Steib A., 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.
 10. Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient // *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4069-4079.
 11. Lentschener C., Gaujoux S., Tesniere A. and Douset B. Point of Controversy: Perioperative Care of Patients Undergoing Pheochromocytoma Removal—Time for a Reappraisal? // *European Journal of Endocrinology.* — 2011. — Vol. 165. — P. 365-373.
 12. Wall R.T. *Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease.* — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
 13. Jugovac I., Antapli M., Markan S. Anesthesia and Pheochromocytoma // *International Anesthesiology Clinics.* — 2011. — Vol. 49. — P. 57-61.
 14. Westfall T.C., Westfall D.P. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* — New York: McGraw Hill, 2011.
 15. Bruynzeel H., Feelders R.A., Groenland T.H., vanden Meiracker A.H., van Eijck C.H., Lange J.F., de Herder W.W., Kazemier G. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2010. — Vol. 95. — P. 678-685.
 16. Nizamoğlu A., Salihoğlu Z., Bolayrı M. Effects of Epidural- and-General Anesthesia Combined versus General Anesthesia during Laparoscopic Adrenalectomy // *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques.* — 2011. — Vol. 21. — P. 372-379.
 17. Isosu T., Obara S., Ohashi S., Hosono A., Nakano Y., Imaizumi T., Mogami M., Iida H., Murakawa M. 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.* — 2012. — Vol. 58. — P. 78-81.
 18. Domia R., Sulaa H. Pheochromocytoma, the Challenge to Anesthesiologists // *Journal of Endocrinology & Metabolism.* — 2011. — Vol. 1. — P. 97-100.
 19. Kinney M.A., Warner M.E., van Heerden J.A., Horlocker T.T., Young W.F. Jr, Schroeder D.R., Maxson P.M., Warner M.A. Perioperative Risks and Outcomes of Pheochromocytoma and Paraganglioma Resection // *Anesthesia & Analgesia.* — 2000. — Vol. 91. — P. 1118-1123.
 20. James M.F., Cronjé L. Pheochromocytoma Crisis: The Use of Magnesium Sulfate // *Anesthesia & Analgesia.* — 2004. — Vol. 99. — P. 680-686.
 21. Herroeder S., Schönherr M.E., De Hert S.G., Hollmann M.W. Magnesium — Essentials for Anesthesiologists // *Anesthesiology.* — 2011. — Vol. 114. — P. 971-993.
 22. Lord M.S., Augoustides J.G. Perioperative Management of Pheochromocytoma: Focus on Magnesium, Clevidipine, and Vasopressin // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* — 2012. — Vol. 26. — P. 526-531.
 23. Van der Horst-Schrivers A.N., Kerstens M.N., Wolffenbuttel B.H. Preoperative Pharmacological Management of Pheochromocytoma // *Netherlands Journal of Medicine.* — 2006. — Vol. 64. — P. 290-295.
 24. Guillemot J., 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.
 25. Daniel D. Kim, Christiano Matsui, Judydara L. Gozzani, Ligia A.S.T. Mathias. Pheochromocytoma Anesthetic Management // *Open Journal of Anesthesiology.* — 2013. — 3. — 152-155.
 26. Інструкція з медичного застосування препарату Перфортан плюс 10 %, Р.П. № UA/6680/01/01 від от 28.09.2012. Наказ МОЗ № 755 від 28.09.2012.
 27. Дубров С.О., Глумчєр Ф.С., Гавриленко О.О., Тарасенко С.О., Сем'янків А.М. Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів у торакальній хірургії // *Досягнення біології та медицини.* — 2012. — № 1(19). — С. 43-46.

Отримано 17.03.16 ■

Черенько С.М.¹, Дубров С.О.², Кунатовский М.В.¹, Товкай О.А.¹, Тарасенко С.О.¹

¹ГУ «Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины», г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ФЕОХРОМОЦИТОМ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Резюме. Цель работы: внедрение современного анестезиологического менеджмента пациентов с феохромоцитомой в условиях специализированного эндокринологического центра с применением алгоритма этапного периоперационного гемодинамического контроля.

Материалы и методы. Проведена имплементация анестезиологического менеджмента у 33 женщин с феохромоцитомой надпочечников при ее хирургическом удалении путем видеоас-

систированной лапароскопической адреналэктомии. Всем пациенткам применялся алгоритм этапного периоперационного гемодинамического менеджмента (ЭПОГМ): предоперационная таблетированная гипотензивная терапия до поступления в стационар, предоперационная инфузионная управляемая гипотензивная терапия урапидилом и коррекция гиповолемии сбалансированными растворами кристаллоидов и 10% раствором гидроксипропилкрахмала (ГЭК) (200/0,5) на втором этапе,

интраоперационная инфузионная управляемая гипотензивная терапия урапидилом на третьем этапе под контролем инвазивного и неинвазивного мониторинга гемодинамики и профилактики надпочечниковой недостаточности и коррекция гиповолемии на четвертом этапе.

Результаты и обсуждение. У всех больных был отмечен достоверно ($p < 0,001$) повышенный уровень метанефринов суточной мочи до $1831,6 \pm 337,9$ мкг/24 ч (контроль $169,3 \pm 12,7$ мкг/24 ч). Согласно разработанному алгоритму ЭПОГМ на первом этапе применяли в 2 приема доксазозин $10,0 \pm 1,0$ мг или урапидил $144,0 \pm 11,2$ мг. На втором этапе выполняли гемодилюцию 10% раствором ГЭК (200/0,5) и инфузионную управляемую гипотензивную терапию урапидилом со средней скоростью $9,7 \pm 1,9$ мг/ч. На третьем этапе интраоперационно скорость инфузии урапидила составила $1,25 \pm 0,08$ мг/мин (дополнительно при хирургическом удалении надпочечника с феохромоцитомой болюсно вводился

урапидил 25–50 мг в/в при обнаружении даже минимального повышения артериального давления). На четвертом этапе осуществлялась профилактика надпочечниковой недостаточности и гиповолемии.

Выводы. Внедрение анестезиологического менеджмента пациентов с феохромоцитомами в специализированном эндокринологическом центре обеспечило высокую эффективность и безопасность при лапароскопических адреналэктомиях во время общей анестезии и отсутствие случаев с летальным исходом. ЭПОГМ при подготовке к операции и во время хирургического вмешательства является эффективным, легко управляемым и безопасным методом стабилизации показателей гемодинамики у пациентов с феохромоцитомами во время адреналэктомии.

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

Cherenko S.M.¹, Dubrov S.O.², Kunatovskyi M.V.¹, Tovkai O.A.¹, Tarasenko S.O.¹

¹Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

ANESTHETIC MANAGEMENT OF PHEOCHROMOCYTOMAS IN A SPECIALIZED ENDOCRINOLOGY CENTER

Summary. Objective: the introduction of modern anesthetic management of patients with pheochromocytoma in a specialized endocrinology center using the algorithm of staged perioperative hemodynamic monitoring.

Materials and methods. The implementation of anesthetic management has been carried out in 33 women with adrenal pheochromocytomas during their surgical removal by means of video-assisted laparoscopic adrenalectomy. In all patients, we have used an algorithm of staged perioperative hemodynamic management (SPOHM): preoperative tablet hypotensive therapy before admission to the hospital; preoperative infusion controlled hypotensive therapy by urapidil and correction of hypovolemia by balanced crystalloid solutions and a 10% solution of hydroxyethyl starch (HES) (200/0.5) on the 2nd stage; intraoperative infusion controlled antihypertensive therapy by urapidil on the 3rd stage under the control of invasive and non-invasive hemodynamic monitoring and prevention of adrenal insufficiency and hypovolemia correction on the 4th stage.

Results and discussion. All patients had significantly ($p < 0.001$) increased levels of daily urine metanephrines up to $1,831.6 \pm 337.9$ mg/24 h (control 169.3 ± 12.7 mg/24 h). According to the developed SPOHM algorithm, doxazosin at a dose of 10.0 ± 1.0 mg or urapidil at a dose

of 144.0 ± 11.2 mg were used twice daily in the first stage. On the second stage, hemodilution by 10 % solution of HES (200/0.5) and controlled infusion antihypertensive therapy by urapidil with an average rate of 9.7 ± 1.9 mg/hr were performed. In the third stage, intraoperatively the rate of urapidil infusion was 1.25 ± 0.08 mg/min (additionally, during surgical removal of adrenal gland with pheochromocytoma, urapidil bolus 25–50 mg i/v was administered even when the slightest increase of blood pressure was detected). On the fourth stage, the prevention of adrenal insufficiency and hypovolemia was conducted.

Conclusions. The introduction of anesthetic management of patients with pheochromocytoma in a specialized endocrinology center has ensured the high efficiency and safety of laparoscopic adrenalectomy under general anesthesia and the absence of lethal cases. SPOHM in preparation for the surgery and during surgical intervention is an effective, easily manageable and safe method for stabilization of hemodynamic markers in pheochromocytoma patients during adrenalectomy.

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