

В. Г. Дубініна, С. Г. Четверіков, А. Л. Бобирь, В. Є. Максимовський
ПЕРШИЙ ДОСВІД АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ
ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617-089:616.381-006-08

В. Г. Дубинина, С. Г. Четвериков, А. Л. Бобырь, В. Е. Максимовский
ПЕРВЫЙ ОПЫТ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГИ-
ПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ

HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy — гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия) — новый метод лечения опухолей брюшины, заключающийся в интраоперационной перфузии брюшной полости растворами, содержащими противоопухолевые химиопрепараты, при температуре больше физиологической нормы.

Проанализирован опыт анестезиологического обеспечения 22 операций HIPEC, проведенных на базе Университетской клиники ОНМедУ за 2016 г. Ключевыми моментами анестезии пациентов при HIPEC являются: поддержание температурного и жидкостного баланса, обеспечение гемодинамического и коагуляционного мониторинга, поддержание темпа диуреза и использование пролонгированной грудной эпидуральной анестезии для адекватного контроля боли.

Ключевые слова: анестезиологическое обеспечение, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия.

UDC 617-089:616.381-006-08

V. G. Dubinina, S. G. Chetverikov, A. L. Bobyr, V. Ye. Maksimovskiy
THE FIRST EXPERIENCE OF ANESTHETIC MANAGEMENT OF
HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

Actuality. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has become an important therapeutic method for some patients with peritoneal surface malignancies. This aggressive multimodal treatment is complex, not only regarding surgical technique, but also regarding anesthesia.

Aim. The present article represents our first experience in anesthetic care during HIPEC.

Materials. We analyzed 22 HIPEC procedures performed at the University Clinic of the Odessa National Medical University for the year 2016.

Results. HIPEC causes significant fluid, blood and protein losses, increased intra-abdominal pressure, systemic hyperthermia, and increased metabolic rate, leading to relevant pathophysiological alterations, and therefore represents a challenge for anesthetist. An appreciation of the technical aspects and physiologic disruptions associated with intraabdominal HIPEC is critical to ensure effective anesthetic management.

Conclusion. This article reviews our experience about the anesthetic management of patients undergoing HIPEC. It pinpoints strategies for perioperative monitoring as well as illustrates alterations in thermoregulation, hemodynamic, pain management, fluid balance and hemostasis.

Key words: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC, anesthetic management.

Поширення пухлинних клітин очеревиною — основна причина невдалих результатів хірургічного лікування пухлин черевної порожнини, у тому числі після операцій з максимальним видаленням пухлинної тканини. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), або гіпертермічна інтраопераційна інтраперитонеальна хіміоперфузія — метод лікування первинних і вторинних пухлин очеревини, що полягає в інтраопераційній перфузії перитонеальної порожнини розчинами, які містять цитотоксичні агенти, при температурі більше фізіологічної норми (41–43 °C) такої тривалості, за якої хіміопрепарат може досягти своєї максимальної ефективності (30–90 хв). Висока протипухлинна ефективність HIPEC також забезпечується за рахунок механічного вимивання вільних пухлинних клітин (а також згустків крові, лімфи, на яких ці клітини можуть фіксуватися) постійним струмом розчину, власне протипухлинною дією хіміопрепаратів і локальної гіпертермії [1–4].

Локальна гіпертермія (41–43 °C) викликає ушкодження та загибель пухлинних клітин за рахунок пригнічення синтезу нуклеїнових кислот і білків, їх агрегацію та денатурацію, пригнічення дихання клітин, активності репараційних ферментів, модифікації мітотичного циклу, зміну трансмембранного перенесення тощо. Принциповою основою для включення штучної гіпертермії до програми багатокomпонентного лікування онкологічних хворих є використання фізіологічних особливостей пухлинних клітин, що вирізняють останні від нормальних тканин за низкою дуже важливих фізіологічних параметрів: недостатність кровопостачання, особливості мікроциркуляції, активності процесів метаболізму. Зменшена системна адсорбція цитотоксичних хіміопрепаратів через поверхню очеревини знижує системну токсичність; а змога використовувати набагато вищі і тому більш ефективні концентрації цитотоксичних хіміопрепаратів підвищує протипухлинну дію. Можливість локального введення лікарського препарату при високій температурі зумовлює збільшення (залежно від конкретного препарату) його цитотоксичної активності та проникності в неопластичні клітинні шари (глибиною до 3 мм). З одного боку, це дозволяє використовувати протипухлинні препарати дозами, у сотні (а подекуди — у тисячі) разів вище, ніж дози, які можуть бути застосовані при введенні тих самих речовин внутрішньовенно. Усе це відбувається з мінімальною кількістю випадків виникнення загальних небажаних ефектів.

На базі хірургічного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ у 2016 р. виконано процедуру HIPEC 22 пацієнтам (14 жінок і 8 чоловіків), середній вік пацієнтів (53,5±16,0) року. Проведено 10 циторедуктивних втручань разом із процедурою HIPEC і 12 ізольованих паліативних процедур з лапароскопічним установленням дренажів. Розподіл пацієнтів за нозологіями та втручанням, що було виконано, наведено у табл. 1.

Ізольована процедура HIPEC із лапароскопічним установленням дренажів у всіх пацієнтів виконувалася в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВВА) на основі пропофолу і фентанілу з міорелаксацією атракурію бесилатом і штучною вентиляцією легень (ШВЛ) у режимі PCV. Середня тривалість анестезії при виконанні ізольованої процедури — (79,3±13,0) хв.

Циторедуктивну операцію з процедурою HIPEC проведено у 6 пацієнтів в умовах поєднаної анестезії — ТВВА + ШВЛ + епідуральна анестезія, а у 4 пацієнтів в умовах ізольованої — ТВВА + ШВЛ. Середня тривалість циторедуктивних втручань із HIPEC становила (280±42) хв.

Анестезіологічне забезпечення оперативних втручань з виконанням HIPEC разом зі звичними завданнями абдомінальної онкологічної операції порушує перед

Розподіл пацієнтів за нозологією та оперативним втручанням

| Нозологія | Циторедукція + НІПЕС | НІПЕС |
|-----------------------|----------------------|-------|
| Рак шлунка | 1 | 3 |
| Рак яєчника | 6 | 6 |
| Колоректальний рак | 2 | 2 |
| Мезотеліома очеревини | 1 | 1 |

анестезіологом питання компенсації впливу на пацієнта специфічних факторів — інтраперитонеальної гіпертермії та хіміотерапії.

Періопераційне забезпечення циторедуктивних операцій із НІПЕС є складним завданням для анестезіолога, навіть незважаючи на те, що багато пацієнтів відносно скомпенсовані та не мають значного коморбідного фону. Під час виконання циторедуктивного етапу анестезіолог найчастіше стикається з істотними втратами рідини через евакуацію асцитів, тривалість хірургічного етапу, неконтрольовану крововтрату, а також перспіраційні втрати рідини зі значної поверхні рани [5]. Підтримка коагуляційного та метаболічного гомеостазу, функціонування протизапального каскаду і нормальна робота багатьох інших систем організму залежать від стабільності температурного балансу.

Під час виконання циторедуктивного етапу термовитрати мають бути мінімізовані за допомогою всіх доступних засобів: обігріву пацієнта за допомогою повітряних термоковдр, підігріву інфузійних середовищ і промивних розчинів, підігріву дихальної суміші [6]. Необхідно забезпечити ретельний моніторинг температури тіла протягом усієї операції. Обов'язкове використання двох температурних датчиків: внутрішнього (езофагеального) та зовнішнього (нашкірного).

Унаслідок гіпертермії внутрішньоперитонеального розчину під час проведення НІПЕС температура тіла, яку вимірювали стравохідним датчиком, піднімалася до 40,5 °С (середня — 38,7 °С), що призводило до значної активації процесів метаболізму [6; 7]. У результаті у пацієнтів розвивалося значне зростання системного споживання кисню [7], що спричинювало збільшення частоти серцевих скорочень і зростання EtCO₂ із супровідним метаболічним ацидозом з підвищенням рівня лактату в артеріальній крові, яке досягало свого максимуму наприкінці фази НІПЕС [7]. Таким чином, метою анестезіолога має бути відновлення нормотермії за допомогою охолоджених розчинів і підтримка метаболічного гомеостазу шляхом регулювання параметрів вентиляції відповідно до гіперметаболічних умов під час НІПЕС. Критерієм адекватності режиму вентиляції є підтримка фізіологічного рівня EtCO₂ (36–45 мм рт. ст.).

Крім підтримки нормоволемії з використанням кристалоїдних і колоїдних розчинів, а також препаратів крові протягом циторедуктивного періоду, перед початком процедури НІПЕС важливо бути готовим до значних гемодинамічних змін під час фази НІПЕС. Інтраопераційні втрати рідини значно перевищують середні для абдомінальних втручань втрати 6–8 мл/(кг·год) та досягають рівня 12 мл/(кг·год) залежно від обсягу циторедукції. Необхідно забезпечити суворий облік обсягу крововтрати при виконанні циторедуктивного етапу.

Заповнення черевної порожнини розчином із хіміотерапевтичним засобом призводить до зростання внутрішньочеревного тиску і краніального зміщення діафрагми, що викликає зниження функціональної залишкової ємності легень і підвищення тиску в дихальних шляхах [8]. Ці зміни аналогічні тим, які спостерігаються при штучному пневмоперитонеумі та призводять до зменшення коефіцієнта оксигенації і підвищення центрального венозного тиску.

Очевидно, що зміни внутрішньочеревного тиску впливають на серцевий викид [9] у зв'язку зі зменшенням венозного повернення, а також зростання загального периферичного опору судин унаслідок збільшення спланхнічного судинного опору [9]. Необхідно інтраопераційно уважно контролювати рівень внутрішньочеревного тиску. Не тільки системна гемодинаміка, а й мікроциркуляція зазнає значних змін під час проведення НІРЕС. Тому для запобігання порушенням системної гемодинаміки і зниженню регіонарного кровотоку, що поглиблюється введенням хіміопрепаратів (дисплатин) під час НІРЕС, адекватна інфузійна терапія має бути однією з головних цілей анестезіолога.

Використання для підтримки темпу діурезу петльових діуретиків або дофаміну у нирковій дозі вважається нами недоцільним. Вибір кристалоїдних або колоїдних розчинів для інтраопераційної інфузійної терапії не є принциповим: бажано використовувати збалансовану стратегію інфузії, орієнтуючись на швидкість сечовиділення як критерій адекватності. Евакуація асцитів з виконанням великої циторедукції може бути пов'язана зі значною періопераційною втратою білка. Для покриття цього дефіциту білка часто виникає необхідність в інфузії людського альбуміну.

Ми вважаємо за краще використовувати рестриктивний підхід до інфузії альбуміну та починаємо його введення лише у разі значного зниження рівня альбуміну плазми (> 20 г/л). Також переливання свіжозамороженої плазми обмежується пацієнтам з клінічно очевидним порушенням згортання крові. Крім того, анестезіолог має контролювати склад розчинів, які використовуються для хіміоінфузії, та враховувати значні порушення електролітного балансу, що пов'язані з їх застосуванням. Оксаліплатин розчиняють у 5 % розчині гіпотонічної глюкози. Отже, 3–5 л 5 % глюкози вводять внутрішньоочеревинно під час НІРЕС, внаслідок чого в деяких випадках виникає виражена гіперглікемія та/або гіпонатріємія [10].

Одна з перших відповідей організму на тепловий стрес — дилатація периферичних судин, що збільшує відведення тепла від ядра до навколишнього середовища. Частота серцевих скорочень збільшується з метою підтримки серцевого викиду в умовах зниження периферичного судинного опору, оскільки температура тіла знижується після завершення НІРЕС з переходом гіпердинамічного типу кровообігу до нормодинамічного [5]. Рутинне використання методик розширеного інвазивного моніторингу гемодинаміки, таких як Swan-Ganz катетери, трансезофагеальна сонокардіографія або PICCO, на наш погляд, недоцільне. Необхідно забезпечити анестезіологічний моніторинг згідно з вимогами Гарвардського стандарту. У разі нестабільної гемодинаміки та у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень слід застосовувати внутрішньоартеріальний датчик інвазивного артеріального тиску. Традиційне вимірювання центрального венозного тиску — дуже неточний показник переднавантаження у зв'язку зі збільшенням внутрішньочеревного тиску та змінами положення операційного столу під час НІРЕС.

Виконання циторедуктивного етапу операції часто може супроводжуватися значною крововтратою від 15 до 50 % об'єму циркулюючої крові. Переливання еритроцитарної маси і свіжозамороженої плазми було необхідне у 50 % усіх пацієнтів в

інтраопераційному періоді та близько 30 % — у ранньому післяопераційному. Тому слід забезпечити підготовку адекватної кількості еритроцитарної маси і свіжозамороженої плазми. Застосування кровозберігальних технологій, таких як реінфузія, обмежене через високий ризик гематогенної дисемінації пухлинних емболів з реінфузованою кров'ю. При гемотрансфузії ми намагалися використовувати еритроцитарну масу з мінімальними термінами зберігання, тому що вона характеризується тривалішим терміном функціонування еритроцитів, фізіологічнішим рН, вищим рівнем 2,3-дифосфогліцерату і нижчим рівнем K^+ . Крововтрата при виконанні циторедуктивних втручань із НІРЕС зумовлена не тільки особливостями хірургічної техніки, а й підвищеною кровоточивістю тканин. Післяопераційна коагулограма характеризувалася зниженням рівня фібриногену та тромбоцитопенією, а також збільшенням МНВ і подовженням АЧТЧ. Усім пацієнтам, яким планується виконання процедури і (або) циторедукції, рекомендований обов'язковий моніторинг коагуляції у режимі on-line за допомогою функціональної методики: низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (Меднорд АРП-01М). Використання методики функціональної діагностики системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) дозволяє чітко виділяти провідну патофізіологічну ланку в розвитку коагулопатії та, у подальшому, терапевтично впливати на формування первинного тромбоцитарного згустку, або на формування фібринового тромбу або активність фібринолізу [11].

Першу післяопераційну добу після виконання процедури НІРЕС пацієнти перебували під наглядом в умовах відділення інтенсивної терапії з метою підтримки високого темпу інфузії для компенсації патологічних втрат рідини й альбумінів дренажами з черевної порожнини. Необхідно враховувати весь спектр побічної дії хіміотерапевтичних препаратів і проводити терапію, спрямовану на мінімізацію цих побічних ефектів. Підтримка адекватного темпу діурезу за допомогою інфузійного навантаження і застосування препаратів сорбітолу забезпечує достатній рівень ниркової фільтрації та виведення значної частини хіміопрепаратів з організму. Використання хіміотерапевтичних засобів є значним незалежним фактором ризику розвитку післяопераційної нудоти і блювання. Тому антиеметичну профілактику слід проводити трьома препаратами як інтраопераційно, так і протягом раннього післяопераційного періоду. Навіть враховуючи планову антиеметичну терапію, частота післяопераційних нудоти та блювання досягала 45,5 %. Зважаючи на значні зміни стану системи РАСК, усім пацієнтам у ранньому післяопераційному періоді показаний функціональний моніторинг коагуляції, а за необхідності — відповідна корекція тромбогеморагічних ускладнень.

Рутинна схема знеболювання після виконання процедури НІРЕС складалася з планового призначення парацетамолу, декскетопрофену і диклофенаку натрію. Проведення циторедуктивного етапу супроводжується значною травматизацією великого масиву тканин і вимагає обов'язкового включення до анальгетичної терапії опіоїдів або регіонарних блокад. Місцевий анестетик вводили в режимі постійної інфузії з моменту початку процедури НІРЕС і припиняли через 48 год після закінчення операції. Продовжена грудна епідуральна анестезія з місцевими анестетиками дозволяє повніше контролювати динаміку болю, граючи провідну роль у ранніх мобілізації та активізації пацієнта, знижуючи частоту легеневих ускладнень і запобігаючи розвитку хронічного больового синдрому. Рівень післяопераційного болю за візуальною аналоговою шкалою у пацієнтів, яким циторедуктивні втручання виконувалися в умовах пролонгованої епідуральної анестезії через 6, 12, 24 і

48 год становив 5,2; 4,1; 3,5; 2,2 бала, а в групі пацієнтів з ТВВА — 7,3; 6,2; 5,3; 4,6 бала відповідно. Для пацієнтів з циторедуктивними втручаннями з НІРЕС виконання пролонгованої грудної епідуральної анестезії — найефективніша методика контролю болю, що значно знижує потребу в післяопераційному застосуванні опіоїдів і запобігає виникненню атонії кишечника.

Висновки

1. Анестезіологічне забезпечення оперативних втручань, що виконуються з проведенням процедури НІРЕС, вимагає враховувати специфічний вплив на організм гіпертермії та хіміопрепаратів.

2. Необхідно забезпечити ретельний моніторинг температури тіла пацієнта (нашкірний і стравохідний датчики) і намагатися не допускати значних коливань термобалансу.

3. Циторедуктивні втручання з процедурою НІРЕС потребують обов'язкової підготовки препаратів крові й забезпечення інфузійної компенсації фізіологічних і патологічних втрат рідини.

4. Функціональний контроль стану системи РАСК за допомогою низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (Меднорд АРП-01М) у пері- та післяопераційному періодах дозволяє запобігти розвитку тромбогеморагічних ускладнень.

5. Для пацієнтів після циторедуктивного втручання з НІРЕС пролонгована епідуральна анестезія протягом 48 год після операції є найбільш ефективною методикою контролю болю, яка забезпечує хворому ранню активізацію, зниження потреби в опіоїдах і запобігає післяопераційній атонії кишечника.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Kampinga H.* Mechanism of radiosensitization by hyperthermia as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines / H. Kampinga, J. R. Dynlacht, E. Dikomey // *Int J Hyperthermia.* – 2004. – № 20. – P. 131–139.

2. *Issels R.* Hyperthermia adds to chemotherapy / R. Issels // *Eur J Cancer.* – 2008. – № 44. – P. 2546–2554.

3. *Markman M.* Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease / M. Markman // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2001. – № 1. – P. 142–148.

4. *Sugarbaker P.* Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis / P. Sugarbaker // *J Surg Oncol.* – 2010. – № 101. – P. 713–724.

5. *Esquivel J.* Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open 'coliseum technique' / J. Esquivel, F. Angulo, R. Bland [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2000. – Vol. 7, № 4. – P. 296–300.

6. *Elias D.* Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study / D. Elias, F. Gilly, F. Boutitie [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 63–68.

7. *Schmidt C.* Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / C. Schmidt, M. Creutzenberg, P. Piso [et al.] // *Anaesthesia.* – 2008. – № 63. – P. 389–395.

8. *Meininger D.* Positive and expiratory pressure improves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum / D. Meininger, C. Byhahn, S. Mierdl [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2005. – № 49. – P. 778–783.

9. *Bickel A.* Reversal of adverse hemodynamic effects of pneumoperitoneum by pressure equilibration / A. Bickel, T. Arzomanov, S. Ivry [et al.] // *Arch Surg.* – 2004. – № 139. – P. 1320–1325.

10. De Somer F. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin / F. De Somer, W. Ceelen, J. Delanghe [et al.] // *Perit Dial Int.* – 2008. – № 28. – P. 61–66.

11. Tarabrin O. Hemoviscoelastography: a new method of hemostasis monitoring / O. Tarabrin, S. Galich, D. Gavrychenko [et al.] // *Critical Care.* – 2013. – Vol. 17. – Suppl. 2. – P. 355.

REFERENCES

1. Kampinga H.H., Dynlacht J.R., Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 131-139.

2. Issels R.D. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008; 44: 2546-2554.

3. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001; 1: 142-148.

4. Sugarbaker P. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2010; 101: 713-724.

5. Esquivel J., Angulo F., Bland R., Stephens A., Sugarbaker P. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open 'coliseum technique'. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (4): 296-300

6. Elias D., Gilly F., Boutitie F., Quenet F., Bereder J.M., Mansvelt B., Lorimier G., Dube P., Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 63-68.

7. Schmidt C., Creutzenberg M., Piso P., Hobbhahn J., Bucher M. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008; 63: 389-395

8. Meininger D., Byhahn C., Mierdl S., Westphal K., Zwissler B. Positive and expiratory pressure improves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 778-783

9. Bickel A., Arzomanov T., Ivry S., Zveibl F., Eitan A. Reversal of adverse hemodynamic effects of pneumoperitoneum by pressure equilibration. *Arch Surg* 2004; 139: 1320-1325.

10. De Somer F., Ceelen W., Delanghe J., De Smet D., Vanackere M., Pattyn P., Mortier E. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int* 2008; 28: 61-66.

11. Tarabrin O., Galich S., Gavrychenko D., Mazurenko G., Suhanov A. Hemoviscoelastography: a new method of hemostasis monitoring. *Critical Care* 2013; 17 (2): 355.

Надійшла 11.01.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. А. С. Владика