

Предоперационная подготовка больных феохромоцитомой

Д.м.н. Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ*, к.м.н. М.А. ЛЫСЕНКО, проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ, к.м.н. Л.Е. КАЦ,
д.м.н. В.Э. ВАНУШКО, к.м.н. Т.В. СОЛДАТОВА, к.м.н. М.Ю. ЮКИНА, Д.О. ГАЗИЗОВА,
акад. РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

The scheme of preoperative preparation of the patients presenting with pheochromocytoma

D.G. BELTSEVICH, M.A. LYSSENKO, N.S. KUZNETSOV, L.E. KATS, V.E. VANUSHKO, T.V. SOLDATOVA, M.YU. YUKINA,
D.O. GAZIZOVA, G.A. MELNICHENKO

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

На основании анализа смертности и вероятности возникновения синдрома «неуправляемой гемодинамики» при различных лечебных стратегиях в разные временные периоды оценивали необходимость предоперационной подготовки больных феохромоцитомой. Описана схема предоперационной подготовки, применяемая в ЭНЦ; на примере 106 больных проведен анализ особенностей двух различных схем предоперационного назначения α -адреноблокаторов.

Ключевые слова: феохромоцитома, гормонально-активные опухоли надпочечников, симптоматическая артериальная гипертензия.

The results of analysis of mortality and probability of the development of «uncontrollable hemodynamics» syndrome were used to estimate the necessity of preoperative preparation for the patients with pheochromocytoma to be exposed to different treatment strategies at different time periods. The scheme of preoperative preparation described in this paper is based on the experience with the application of two different regimens of preoperative prescription of alpha-adrenoblockers to 106 patients.

Key words: pheochromocytoma, hormonally-active adrenal tumours, symptomatic arterial hypertension.

Большинство исследователей отмечают, что предоперационная и интраоперационная α -адренергическая блокада при феохромоцитоме отнюдь не исключает нестабильность гемодинамики и интраоперационные гипертензивные кризы. Однако в межприступном периоде у пациентов с эффективной предоперационной α -адреноблокадой не отмечается тенденции к усугублению гипотонии (синдром «неуправляемой гемодинамики»). При некомпенсированной гиповолемии рецепторной резистентности к катехоламинам возникает угроза неуправляемой гипотонии после «отключения» опухоли от системного кровотока, что является основным предиктором осложнений.

В работах последнего десятилетия [1–3] проводился анализ частоты возникновения синдрома «неуправляемой гемодинамики». Из 512 больных, пролеченных с 1957 по 2000 г., это состояние отмечалось у 36 (7,0%). Ежегодно 4–5 операций по поводу феохромоцитомы носили экстренный характер именно в связи с синдромом «неуправляемой гемодинамики». Необходимо отметить, что до 2000 г. (в ЭНЦ) α -адреноблокада использовалась только интраоперационно препаратами короткого действия и на предоперационном этапе не проводилась. После внедрения обязательной предоперационной подготовки α -адреноблокаторами с 2001 по 2012 г. мы наблюдали лишь один случай возникновения синдро-

ма «неуправляемой гемодинамики». Если учесть, что этот случай — единственный на 237 (0,4%) пациентов, прооперированных с 2001 по 2012 г. в ЭНЦ, то в сравнении с показателями предыдущих лет — 36 (7,0%) случаев «неуправляемой гемодинамики» на 512 больных — решающее влияние правильно проводимой α -адреноблокады на возможность возникновения этого грозного осложнения феохромоцитомы становится очевидным (различие статистически достоверно, $p < 0,001$).

До применения пероральных пролонгированных α -адреноблокаторов существовало два подхода к лечению этого состояния: медикаментозный, включающий, прежде всего, применение парентеральных α -адреноблокаторов короткого действия (фентоламин, тропafen), и хирургический — адреналэктомия с опухолью по жизненным показаниям. К последнему методу прибегали, если медикаментозное лечение в течение 3–4 ч на фоне «неуправляемой гемодинамики» не приводило к желаемому результату.

Нами проведен анализ периоперационной смертности при феохромоцитоме в разное время, разделенное по принципу предоперационной лечебной стратегии, используемой в ЭНЦ. Периоперационная смертность оценивалась с момента поступления в клинику и до 30 дней после оперативного лечения.

С 1957 по 1975 г. использовали тактику предоперационной стабилизации при синдроме «не-

управляемой гемодинамики» с помощью внутривенных препаратов α -адреноблокаторов короткого действия или экстренной операции по жизненным показаниям. Из 231 пациента умерли 17 (7,3%). С 1976 по 2000 г. использовали тактику экстренного оперативного вмешательства при возникновении синдрома «неуправляемой гемодинамики», целенаправленную предоперационную подготовку не проводили. Из 306 пациентов умерли 8 (2,6%). С 2001 по 2012 г. используется тактика обязательной предоперационной подготовки пролонгированными пероральными селективными α -адреноблокаторами длительного действия. Оперированы 183 пациента, умерла 1 (0,5%) больная по причинам, неспецифичным для феохромоцитомы.

Приведенные данные являются красноречивым доказательством необходимости предоперационной подготовки больных феохромоцитомой. Будучи правильно проведенной, предоперационная адренергическая блокада кардинально меняет результаты лечения таких больных.

В ЭНЦ после диагностирования феохромоцитомы применяется следующая методика предоперационной подготовки.

Независимо от исходного АД, наличия или отсутствия гипертензивных кризов назначается доксазозин в дозе от 4 до 16 мг в сутки в 2 приема ежедневно, при наличии исходной тахикардии или при появлении компенсаторной тахикардии на фоне приема α -адреноблокаторов назначаются селективные β_1 -блокаторы.

Предварительно с пациентом обсуждается вероятность возникновения ортостатической гипотензии, головокружения, вплоть до обморочного состояния, компенсаторной тахикардии. Разъясняется необходимость соблюдения постельного режима в течение 4–5 дней в начале приема препарата. При невозможности соблюдения этого режима начальный этап приема препаратов осуществляется в стационарных условиях.

После ликвидации выраженных первичных симптомов гиповолемии (ортостатического головокружения и компенсаторной тахикардии) режим расширяется до обычного. Если пациент на начальном этапе лечения находится в стационаре, то его выписывают с рекомендациями дальнейшей подобранной терапии. При сохранении симптомов артериальной гипертензии (АГ), несмотря на применение максимальной дозы доксазозина (16 мг/сут), используют комбинированную антигипертензивную терапию, которая в нашей практике позволила достичь целевых уровней АД у всех пациентов.

Время проведения предоперационной подготовки не лимитируется, основным критерием ее адекватности является не продолжительность, а компенсация синдромов АГ, тахикардии и гиповолемии. В качестве верифицирующего критерия ком-

пенсации гиповолемии используется уровень центрального венозного давления в положительном диапазоне.

Необходимо акцентировать внимание на типичных ошибках при проведении предоперационной подготовки. Одной из них является отмена или снижение дозы α -адреноблокаторов при ортостатической гипотензии или тахикардии, возникающих по вышеописанным причинам.

Другим общепринятым заблуждением является установление противопоказаний к применению α -адреноблокаторов у пациентов с феохромоцитомой при наличии исходной гипотонии или нормотонии. В качестве аргумента ссылаются на опасность усугубления гипотензии. Тем не менее наиболее тяжелой категорией больных являются пациенты со стойкой гипотонией или тенденцией к ней в межприступном периоде. Стойкая гипотония является прямым следствием гиповолемии и нарушения системной регуляции гемодинамики. У этих больных пероральные α -адреноблокаторы пролонгированного действия являются средством выбора, которое позволяет избежать состояния «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока.

Существует ли необходимость отмены α -адреноблокаторов перед операцией? Очевидно, что на фоне применения пролонгированных α -адреноблокаторов (доксазозина, феноксibenзамина, теразолина) интраоперационное количество гипертензивных эпизодов и/или их амплитуда должны уменьшиться. Это сглаживает картину интраоперационных гемодинамических изменений, однако актуальной является опасность гипотензии вследствие гиповолемии, амплитуда и длительность которой может усугубиться при действии этих препаратов.

До недавнего времени считалось, что при плановой операции пролонгированные α -адреноблокаторы и препараты, влияющие на синтез катехоламинов, должны быть накануне отменены [4–8]. Эта рекомендация была связана с риском коллапса при индукции в анестезию и после «отключения» опухоли от центрального кровотока на этапе перевязки центральной вены надпочечника. Авторы обосновывали безопасность интраоперационного применения вазоактивных препаратов только короткого действия. Опасность применения пролонгированных форм любых вазоактивных препаратов (β -блокаторов, α -блокаторов, вазопрессоров) связывают с лабильностью гемодинамики [9]; следовые эффекты таких препаратов расценивались как нежелательные. Даже применение фентоламина и тропифена (α -адреноблокаторов относительно короткого действия с периодом распада около 19 мин) считалось более рискованным, чем применение короткодействующего натрия нитропруссид (с исчезновением эффекта в течение 30 с).

При длительной гиперкатехоламинемии отмечается в той или иной степени рецепторная рефрактерность сосудистых миоцитов к воздействию катехоламинов. В связи с временной рефрактерностью α -адренорецепторов к катехоламинам попытка стабилизации гемодинамики упорным применением вазопрессоров без коррекции гиповолемии бесперспективна. Медикаментозная α -блокада в этих ситуациях является дополнительным фактором риска увеличения времени гипотонии.

С одной стороны, гипотония, возникающая после «отключения опухоли» от сосудистого русла, является производным гиповолемического синдрома, с другой, она один из самых серьезных факторов, коррелирующих с числом и тяжестью осложнений.

В предложенную нами схему анализа предоперационного состояния больного с феохромоцитомой после применения α -адреноблокаторов входит оценка волемического статуса. Теоретически, при положительном уровне ЦВД и отсутствии выраженной невосполненной интраоперационной кровопотери ОЦК находится под контролем. Очевидно, что у пациента с предоперационным нормоволемическим статусом вероятность послеоперационной гипотонии невысока.

В связи с этим мы сочли необходимым пересмотреть рекомендации об отмене α -блокаторов перед операцией, так как предположительный риск послеоперационной гипотонии у правильно подготовленных больных снижается.

Нами произведено сравнительное изучение интраоперационной гемодинамики у больных с феохромоцитомой при использовании следующих схем предоперационной подготовки:

1-я группа — 72 пациента, которые получали доксазозин утром в день операции в эффективной блокирующей дозе (8–16 мг);

2-я группа — 32 пациента, у которых прием доксазозина прекращен за 24 ч до операции. (Данные по этому вопросу в доступной литературе отсутствуют).

При ведении карты анестезии в ЭНЦ уровень АД отмечается каждые 1–5 мин (с указанием временного интервала). Нами введен суррогатный показатель интраоперационной гипертензивной девиации АД. Он определяется, как сумма произведений, где первым множителем является разность между систолическим АД пациента (если оно превышает 140 мм рт.ст.) и 140 мм рт.ст., а вторым множителем — длительность фиксации уровня АД по анестезиологической карте (например, 5 мин).

$$\text{Гипертензивная девиация АД} = \sum_{\text{эпизодов}} [(\text{систолическое АД} > 140 \text{ мм}) - 140 \text{ мм}] \cdot t_{\text{эпизода в мин}}.$$

Данный показатель плохо отражает состояние конкретного больного, так как за 5 мин величина

АД при феохромоцитоме может значительно меняться. Однако при статистическом анализе большого количества измерений и у большого числа больных данный показатель достоверно отражает интраоперационную тенденцию гипертензивных гемодинамических изменений.

Для определения гипотензивных интраоперационных гемодинамических изменений нами введен аналогичный суррогатный показатель гипотензивной девиации АД. Он определяется как сумма произведений, где первый множитель — разность между 90 мм рт.ст. и более низким систолическим АД больного, а второй — время фиксации АД, указанное в анестезиологической карте.

$$\text{Гипотензивная девиация АД} = \sum_{\text{эпизодов}} [(90 \text{ мм} - (\text{систолическое АД} < 90 \text{ мм})) \cdot t_{\text{эпизода в мин}}].$$

Медианы данных показателей в пределах 25–75 квартилей в группах с различной схемой предоперационного применения доксазозина стали основным критерием сравнения эффективности и безопасности предлагаемой схемы.

Если графически отразить физический смысл этих показателей (**рис. 1**), то площадь неправильной фигуры, расположенной выше 140 мм рт.ст., является показателем гипертензивной девиации АД, а площадь неправильной фигуры, расположенной ниже 90 мм рт.ст., — показателем гипотензивной интраоперационной девиации АД.

Данный анализ проведен с учетом факторов, которые могли повлиять на характер интраоперационной гемодинамики вне схемы назначения α -адреноблокаторов (**см. таблицу**).

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, размеру опухоли и уровню ЦВД перед операцией.

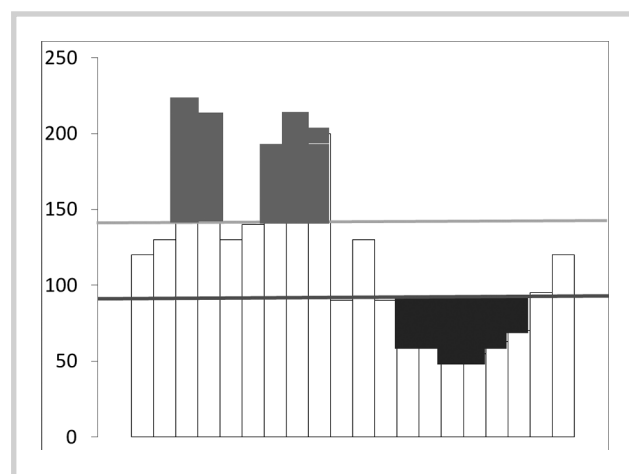


Рис. 1. Схема интраоперационного мониторинга АД. Одно деление по оси абсцисс — 5 мин.

Сравнительная оценка различных параметров в группах с непрерывным применением доксазозина и с отменой доксазозина за сутки до операции

Параметр	1-я группа (доксазозин +)			2-я группа (доксазозин —)		
	всего	м	ж	всего	м	ж
Количество больных, абс. (%)	72 (100)	34 (47,2)	38 (52,8)	32 (100)	15 (46,9)	17 (53,1)
Статистический показатель	Min	Max	Медиана	Min	Max	Медиана
Средний возраст, годы	15	70	42,1*	15	72	41,1*
Размер опухоли, см	2	20	5,15*	3	9	4,5*
Время операции, мин	30	190	70**	25	95	40**
Кровопотеря, мл	50	3500	322**	50	1550	360**
ЦВД перед операцией, мм вод.ст.	10	200	61,5*	10	170	57,5*
Гипертензивная девиация АД	0	2115	75**	65	2100	270**
Гипотензивная девиация АД	0	280	15**	0	450	80**
Доступ, абс. (%):						
открытый	20 (27,8)			31 (96,9)		
лапароскопический	52 (71,2)			1 (3,1)		

Примечание. * — различия между данными по горизонтали статистически незначимы ($p > 0,5$); ** — различия между данными по горизонтали статистически значимы ($p < 0,01$).

В связи с тем, что метод непрерывного приема α -адреноблокаторов используется с 2005—2006 гг., в ЭНЦ именно в эти годы начали широко применять эндоскопическую технику. 2-я группа представлена больными, оперированными до 2005 г. Именно этим объясняется различие групп по преимущественному хирургическому доступу: в 1-й группе основная часть пациентов (71,2%) оперирована эндоскопически, тогда как пациенты 2-й группы в подавляющем большинстве (96,9%) оперированы открытым способом (различные варианты торако-френо-люмбо-лапаротомии). В связи с различием доступов отмечается статистически достоверное ($p < 0,01$) различие времени, затраченного на операцию, т.е. промежутка от разреза до удаления опухоли. В 1-й группе медиана составила 70 мин (макс. 190, мин. 30); во 2-й — 40 мин (макс. 95, мин. 25). Группы различались (незначительно, но статистически значимо) и по уровню кровопотери. В 1-й группе медиана кровопотери составила 322 мл (макс. 3500, мин. 50), а во 2-й — 360 мл (макс. 1550, мин. 50).

Клинически столь минимальные различия в медиане кровопотери, с нашей точки зрения, не должны сказаться на качестве сравнительного анализа влияния медикаментозных схем на интраоперационную гемодинамику. Логично было бы предположить, что более длительное время операции в 1-й группе должно было оказать отрицательное влияние на гемодинамические показатели больных, так как более длительные манипуляции в условиях высокого внутрибрюшного давления не способствуют стабильной гемодинамике. Иными словами, преимущество гемодинамических показателей в 1-й группе получено при неблагоприятном влиянии этого фактора.

При сопоставлении предложенных суррогатных показателей медиана гипертензивной девиации АД

в 1-й группе была значительно ниже и составила 75 мм рт.ст. · мин (макс. 2115, мин. 0), а во 2-й группе — 270 мм рт.ст. · мин (макс. 2100, мин. 65) ($p < 0,01$).

Медиана гипотензивной девиации АД в 1-й группе также была значительно ниже и составила 15 мм рт.ст. · мин (макс. 280, мин. 0), чем во 2-й группе, где она составила 80 мм рт.ст. · мин (макс. 450, мин. 0) ($p < 0,01$). Графически результаты представлены в виде сравнения медиан и межквартильных промежутков 25—75% с указанием минимальных и максимальных значений (рис. 2 и 3).

Таким образом, на основании сравнительной оценки интраоперационных показателей гемодинамики можно заключить, что непрерывная предоперационная схема назначения доксазозина у больных с феохромоцитомой сопряжена с меньшими колебаниями АД как гипертензивного, так и гипотензивного характера по сравнению со схемой назначе-

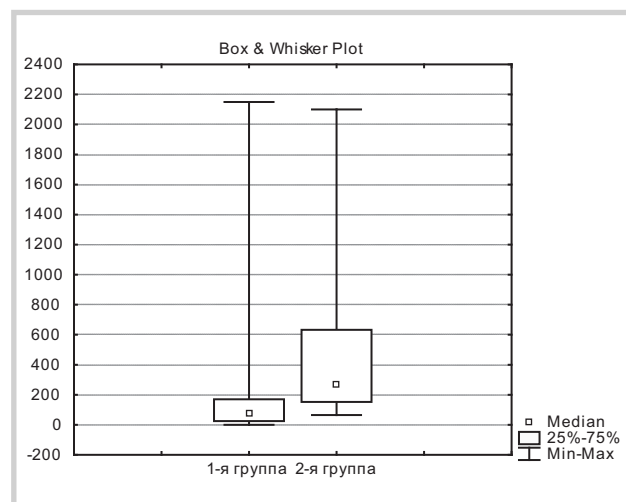


Рис. 2. Сравнение интраоперационных показателей гипертензивной девиации АД.

ния доксазозина, предусматривающей отмену препарата за сутки до операции. Несмотря на то что при непрерывной схеме лечения время операции было достоверно больше, метод показал большую эффективность и безопасность при контроле интраоперационной гемодинамики у пациентов с феохромоцитомой.

Необходимо отметить, что обязательным условием применения метода непрерывного назначения доксазозина мы считаем соблюдение критериев адекватности предоперационной подготовки и прежде всего — отсутствие гиповолемического синдрома по результатам измерения ЦВД непосредственно перед операцией.

По материалам данной работы получен патент на изобретение №2371178 «Способ предоперационной подготовки больного с феохромоцитомой». Патентообладатель — ФГУ ЭНЦ Минздрава России. Авторы: Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, М.А. Лысенко, Л.Е. Кац, А.В. Калмыков, В.Э. Ванушко. Срок действия до 2028 г.

Работа проведена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 гг. (мероприятие 1.2.1 — И очередь), тема ПНИР: «Оптимизация методов диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей».

Участие авторов:

Концепция статьи — Д.Г. Бельцевич, М.А. Лысенко, Н.С. Кузнецов, Г.А. Мельниченко

Ретроспективная часть исследования — Д.Г. Бельцевич, М.А. Лысенко, Н.С. Кузнецов

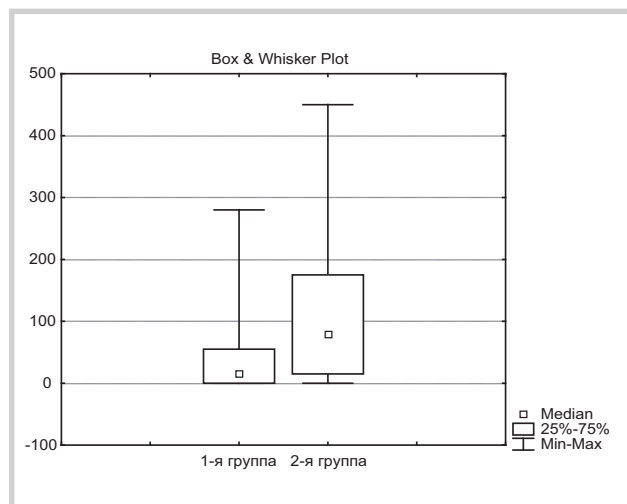


Рис. 3. Сравнение интраоперационных показателей гипотензивной девиации АД.

Сбор материала — Д.Г. Бельцевич, М.А. Лысенко, Н.С. Кузнецов, Л.Е. Кац, В.Э. Ванушко, Т.В. Солдатова, М.Ю. Юкина, Д.О. Газизова

Написание статьи — Д.Г. Бельцевич, М.А. Лысенко

Редактирование — Н.С. Кузнецов, Г.А. Мельниченко

Конфликт интересов и финансовая заинтересованность авторов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталомы надпочечников. Эндокрин хир 2009; 1: 4: 19—24.
2. Бельцевич Д.Г. Феохромоцитома: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2003.
3. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. М 2005; 47—70.
4. Неймарк М.И., Булганин А.А. Принципы анестезиологического обеспечения адреналэктомии по поводу феохромоцитомы. Вестн интенсив терап 2011; 3: 21—25.
5. Скляр А.Н. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения феохромоцитомы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1998.
6. Solorzano C.C., Lew J.I., Wilhelm S.M. Outcomes of pheochromocytoma management in the laparoscopic era. Ann Surg Oncol 2007; 14: 3004—3010.
7. Ueda T., Oka N., Matsumoto A., Miyazaki H., Ohmura H., Kikuchi T., Nakayama M., Kato S., Imaizumi T. Pheochromocytoma presenting as recurrent hypotension and syncope. Intern Med 2005; 44: 222—227.
8. Scholz T., Eisenhofer G., Pacak K. Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metabol 2007; 92: 1217—1225.
9. Ilias I., Pacak K. A clinical overview of pheochromocytomas, paragangliomas and carcinoid tumors. Nucl Med Biol 2008; 35: Suppl 1: 27—34.