ВЛИЯНИЕ НА ПРЕДОПЕРАТИВНАТА АЛФА-БЛОКАДА ВЪРХУ ИНТРАОПЕРАТИВНАТА ХЕМОДИНАМИЧНА НЕСТАБИЛНОСТ ПО ВРЕМЕ НА ОБЩА АНЕСТЕЗИЯ ЗА ЛАПАРОСКОПСКА АДРЕНАЛЕКТОМИЯ ПО ПОВОД ФЕОХРОМОЦИТОМ

Катерина Илиева, Атанас Занев, Боряна Найденова

Катедра по анестезиология, спешна и интензивна медицина, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

IMPACT OF PREOPERATIVE ALPHA BLOCKADE ON INTRAOPERATIVE HEMODYNAMIC INSTABILITY DURING GENERAL ANESTHESIA FOR LAPAROSCOPIC ADRENALECTOMY FOR PHEOCHROMOCYTOMA

Katerina Ilieva, Atanas Zanev, Boryana Naydenova

Department of Anesthesiology, Emergency and Intensive Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Поддържането на хемодинамична стабилност по време на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия по повод феохромоцитом е предизвикателство пред анестезиологичния екип. Предоперативната алфа-блокада е логичен от патофизиологична гледна точка подход за намаляване на ефектите от високите плазмени нива на катехоламините. Ние проведохме ретроспективно, обсервационно проучване върху 19 адреналектомии, извършени в периода 2009–2019 г. в нашето лечебно заведение. Целта бе да анализираме хемодинамичната нестабилност в контекста на предоперативната алфа-блокада с Prazosin. Резултатите ни показаха, че въпреки предоперативната подготовка, интраоперативно се наблюдават както екстремни хипертонии, така и епизоди на хипотония. Необходими са големи проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания, за да се установи най-подходящият режим на блокада, с който да се постига по-добра хемодинамична стабилност интраоперативно.

Ключови думи: *алфа-блокер, хемодинамична нестабилност, феохромоцитом*

ABSTRACT

It is a great challenge for the anesthesia team to maintain hemodynamic stability during general anesthesia for laparoscopic adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. Preoperative alpha blockade is a pathophysiological approach for reduction of the effects of high catecholamine plasma levels. We conducted a retrospective, observational study on 19 adrenalectomies performed in the period 2009–2019 in our hospital. The aim was to analyze hemodynamic instability in the context of preoperative alpha blockade with Prazosin. The results showed that despite preoperative preparation, both extreme hypertension and episodes of hypotension were observed intraoperatively. Large, prospective, randomized, controlled studies are needed to establish the best blockade regimen to achieve better hemodynamic stability intraoperatively.

Keywords: *alpha blocker, hemodynamic instability, pheochromocytoma*

ВЪВЕДЕНИЕ

Лапароскопската адреналектомия е златен стандарт в хирургичното лечение на туморите на надбъбречната жлеза (5). За феохромоцитомите тя е единственото дефинитивно решение. Това са редки тумори, произлизащи от хромафинните клетки в надбъбречната медула. Характерно е, че синтезират катехоламини. Неконтролираното отделяне на адреналин и норадреналин в системното кръвообращение води до рефрактерни, екстремни хипертонии, тахиаритмии и потенциално животозастрашаващи усложнения като инфаркт и инсулт (24). Извършването на резекция на такива тумори под обща анестезия поставя пред екипа предизвикателството да поддържа хемодинамиката в нормални граници. Рискът от провокиране на масивно освобождаване на катехоламини в кръвообращението по време на адреналектомията е много висок. За критични моменти се считат ларингоскопията и ендотрахеалната интубация, създаването на пневмоперитонеум и директната манипулация върху жлезата преди клампажа на венозните съдове на тумора (1,23,25). През последните години смъртността от адреналектомия по повод феохромоцитом е значително намаляла благодарение на развитието както на предоперативната подготовка и анестетичните похвати, така и на хирургичната техника (24).

Основната цел на предоперативната подготовка на пациентите с феохромоцитом е да се нормализират кръвното налягане и сърдечната честота, да се възстанови вътресъдовият обем, да се компенсират съществуващи метаболитни нарушения и да се предотврати катехоламинова буря и интраоперативна хемодинамична нестабилност (3). Тъй като по-голяма част от усложненията се дължат на масивна активация на алфа-адренергичните рецептори от катехоламините, освободени от тумора, патофизиологичното лечение се осъществява чрез алфа-рецепторни блокери. В стари проучвания се съобщава за честота на периоперативните усложнения до 69% при пациенти, които не са получавали алфа-блокери преди операцията (7). Днес рутинната им употреба предоперативно е включена в препоръките на световни и европейски организации за всички катехоламин-продуциращи тумори (4,11,14). Докладваната смъртност след въвеждането на предоперативната подготовка е от 0 до 6,7%, а морбидитетът между 3,3 и 36,1% (15). В нашето лечебно заведение всички пациенти, подлежащи на лапароскопска адреналектомия по повод феохромоцитом, се подготвят 7–14 дни с алфа-блокер преди хирургичната интервенция.

Цел на проучването е да анализираме интраоперативната хемодинамична нестабилност на пациентите с феохромоцитом, претърпели лапароскопска адреналектомия в нашето лечебно заведение за периода 2009–2019 година в контекста на предоперативната алфа-блокада.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проведохме ретроспективно, обсервационно проучване в УМБАЛ „Света Марина“ – Варна за периода от 1.01.2009г. до 31.12.2019 г., след положително становище от Комисията по етика на научните изследвания при МУ „Проф. д-р П. Стоянов“, Варна (Протокол №89/19.12.2019 г.). Чрез болничната система идентифицирахме всички процедури, кодирани като адреналектомия. От тях селектирахме тези, които: са извършени на пациенти на възраст над 18 години; са планови; лапароскопски; по повод феохромоцитом; са се провели през изследвания период. Изключени бяха всички пациенти под 18 години, както и операциите, при които се е наложила конверсия в отворена адреналектомия. От архива на болницата получихме пълните истории на заболяването на подходящите за включване в проучването пациенти. От медицинската документация (декурзуси, оперативни протоколи, анестезиологични и реанимационни листи, консултативни формуляри, епикризи, образни и лабораторни изследвания) събрахме информация относно: демографските данни за пациентите (пол, възраст, тегло, придружаващи заболявания, антихипертензивна терапия, ASA); характеристики на тумора (продукция на хормони, размер, страна); вид и продължителност на анестезията; параметри на хемодинамиката интраоперативно (систолно САН, средно СрАН и диастолно ДАН артериално налягане, сърдечна честота СЧ). Хемодинамичните показатели регистрирахме в различните критични етапи на анестезията и хирургичната интервенция, а именно: 10 минути след венозна анксиолиза с Midazolam; по време на интубацията; на създаването на пневмоперитонеума; на клампажа на венозните съдове; 10 минути след екстубацията. За да оценим хемодинамичната стабилност интраоперативно, регистрирахме: най-високите стойности на САН и СЧ, най-ниските стойности на СрАН, ДАН и СЧ. За горна граница на нормата за САН приехме 160 mmHg, а покачване до и над 200 mmHg – за екстремна хипертония. Интраоперативната

хипотония дефинирахме като СрАН, равно или под 65 mmHg, и/или ДАН под 50 mmHg. За нормални граници на СЧ приехме горна 100 bpm и долна – 50 bpm.

Диагнозата е поставена въз основа на клинични, биохимични и радиологични изследвания. Всички пациенти имат завишени нива на плазмените метанефрин и норметанефрин.

Включените в проучването пациенти са получили предоперативна подготовка с Prazosine по схема за различен период от време. Непосредствено предоперативно адекватната алфа-блокада е оценена според наличието на нормотензия, нормални комплекси на ЕКГ, ритмичната сърдечна дейност, лек ортостатизъм, назална конгестия. Използван е двукратен прием с постепенно покачване на дозата с 0,5 mg до максимум 16 mg/24h (средно 4-6 mg/24h).

Хемодинамиката интраоперативно е проследена чрез основни мониторни методи: пулсоксиметрия; стандартна мониторна 3-канална ЕКГ; инвазивно, непрекъснато измерване на кръвното налягане чрез артериална канюла; и брахиален маншет за автоматично, неинвазивно измерване по осцилометричен метод за сравнение.

Всички пациенти са оперирани от един и същи хирургичен екип чрез латерален трансперитонеален достъп. Адреналектомията е извършена под стандартна обща интубационна анестезия със или без епидурална аналгезия, изпълнени по правилата за добра медицинска практика. Анестезиологичните екипи са били различни.

Обработка на данните е извършена със софтуерните продукти SPSS ver. 26 и Microsoft Office Excel 2019.

РЕЗУЛТАТИ

За посочения период в нашето лечебно заведение са извършени 84 адреналектомии, от които 19 покриха критериите за включване в това проучване. От тях 5 (26,3%) след хистологична оценка на резекционния материал бяха определени като злокачествени и 14 (73,7%) – като доброкачествени. Обхванати са общо 16 болни, тъй като на трима са извършени по две едностранни адреналектомии, съответно лява и дясна, като всяка е разгледана като самостоятелен случай в нашето проучване. По-голям е процентът на жените в извадката – 57,9% (n=11). Средната възраст е 49,74±11,4 години, а средното телесно тегло – 75,16±19,2 кг. По отношение на придружаващите заболявания най-много са от страна на сърдечно-съдовата система: 94,7% (n=18) от пациентите имат хипертонична болест; 78,9% (n=15) имат данни за кардиомиопатия; 21,1% (n=4) за исхемична болест на сърцето; по 10,5% (n=2) за прекаран миокарден инфаркт и епизод на аритмия. От останалите социалнозначими заболявания захарен диабет имат 47,5% (n=9), затлъстяване и мозъчно-съдова болест съответно по 21,2% (n=4), хронично белодробно заболяване имат двама (10,5%) и хронично бъбречно и чернодробно заболяване съответно по един (5,3%). Според скалата за оценка на физическия статус на Американското анестезиологично общество (ASA) 31,58% (6) са класифицирани в ASA II, най-много (12, 63,16%) в ASA III и един пациент (5,26%) в ASA IV. По отношение на приеманата предоперативно антихипертензивна терапия най-много пациенти – 13 (68,4%), приемат два медикамента, петима (26,3%) – един и само един (5,3%) не приема лечение за хипертония.

От включените в проучването адреналектомии 11 (57,9%) са с десностранни, а 8 (42,1%) – левостранни. Средният размер на туморите в извадката е 51,05±17,86 mm. Средната продължителност на анестезията е 248,68±50,52 min. Средното ниво на плазмения метанефрин е 1063,26±1308,84 ng/l, а на плазмения норметанефрин – 1826±1929,05 ng/l.

В нашето проучване за изходни показатели приехме измерените в операционна зала стойности 10 минути след венозната премедикация с бензодиазепин. Счетохме, че в този момент е постигната адекватна анксиолиза и това са най-близките до обичайните в покой параметри за всеки пациент. Средното САН за извадката е 144±12 mmHg, като най-ниското регистрирано е 110 mmHg, а най-високото – 160 mmHg. По отношение на ДАН средната стойност е 79±8 mmHg, а СрАН е 100±9 mmHg. При всички пациенти изходните налягания са в нормата. Средната СЧ е 80±10 bpm. По време на интубацията средното САН е 165±30 mmHg (IQR: 90-210), ДАН – 89±16 mmHg (IQR: 50–120), а СрАН – 114±20 mmHg (IQR: 150–53). Сърдечната честота остава стабилна на този етап – 89±15 bpm (IQR: 60–110). При създаването на пневмоперитонеума се наблюдава средно САН 134±42 mmHg (IQR: 70–220), ДАН 75±20 mmHg (IQR: 40–120) и СрАН – 95±26 mmHg (IQR: 50–153), а средната СЧ е 67±19 bpm (IQR: 40–130). Най-високи средни стойности отчетохме по време на манипулацията върху жлезата и в момента на клампажа: САН – 193±37 mmHg (IQR: 120–260), ДАН – 101±21 mmHg (IQR: 60–140), СрАН – 131±26 mmHg (IQR: 173–80), СЧ – 99±21 bpm (IQR: 150–60). В края на интервенцията, 10 минути след екстубацията, средни-

те стойности отново са в нормата: САН 123±28 mmHg (IQR: 180–80), ДАН 69±13 mmHg (IQR: 90–50), СрАН 87±17 mmHg (IQR: 60–120) и СЧ 87±8 bpm (IQR: 70–100).

Въпреки предоперативната подготовка, всички пациенти, включени в проучването, са имали поне един епизод на САН ≥160 mmHg, а 89% (n=17) са го повишили до и над 200 mmHg. От друга страна 79% (n=15) от пациентите са имали поне един епизод на СрАН ≤65 mmHg. По отношение на СЧ при 94,7% (n=18) е регистриран поне един епизод с фреквенция над 100 bpm, а най-високата измерена стойност е 160 bpm. За изследвания период няма регистриран интраоперативно сърдечен арест или миокарден инфаркт. При 14 болни (73,7%) в хода на адреналектомията е отчетена промяна в сърдечния ритъм, а при двама (10,5%) на мониторното ЕКГ са регистрирани данни за транзиторна миокардна исхемия.

ОБСЪЖДАНЕ

В текущата клинична практика предоперативно лечение с блокери на алфа-адренергичните рецептори се препоръчва при всички пациенти с функционално активен феохромоцитом. Целта е да се нормализират кръвното налягане и сърдечната честота. Прилагането на алфа-блокада предоперативно намалява сърдечно-съдовите усложнения периоперативно (7), като по-високите дози корелират с по-голяма хемодинамична стабилност (12).

В литературата има известни противоречия относно това дали трябва блокадата да се използва при пациенти с атипична презентация – нормално или дори ниско кръвно налягане, въпреки биохимичните доказателства за функционално активен феохромоцитом и/или преобладаващ допамин-секретиращ профил. При тях може да се увеличи рискът от постоперативна хипотония. Въпреки това, ако не се лекуват, тези пациенти имат същите прояви на внезапно катехоламиново освобождаване при увод в анестезия и хирургична манипулация върху тумора, както и хипертензивните пациенти (20,22). Следователно рискът от странични ефекти и ползата от предоперативната алфа-блокада трябва да се преценят добре. В нашата извадка 94,7% (n=18) от пациентите са хипертоници и съответно всички са подготвени с алфа-блокер. Срещат се и проучвания, които не откриват значима разлика между премедикирани и непремедикирани пациенти относно хемодинамичната стабилност (10). Показателите на хемодинамична нестабилност (максимални и минимални стойности на САН и ДАН), публикувани от Lafont и колектива му, са сходни с намерените при нашите анализи. Препоръките са за употреба на алфа-блокери при всички пациенти с доказана биохимично хиперсекреция на катехоламини, като се смята, че ползите превишават рисковете (11). Трябва обаче да се отбележи, че страничните ефекти на лекарствата могат да бъдат по-изразени при нормотензивни пациенти, което предполага внимателно титриране на дозата според стойностите на кръвното налягане (10). Краткодействащи алфа1-блокери могат да бъдат прилагани и рано сутринта в деня на интервенцията, но дългодействащите най-често се спират 12-24 часа предоперативно (21). Ние използваме краткодействащия селективен алфа-блокер Prazosin.

Авторите не са единодушни и по отношение на последната предоперативна доза от алфа-блокера. Някои препоръчват в деня на операцията сутрешната доза да се отмени, за да се сведе до минимум постоперативната хипотония (19). В нашата клиника пациентите получават сутрешната доза на алфа-блокера, като отчетените стойности на кръвното налягане в края на хирургичната интервенция са в границите на нормата.

Липсват контролирани рандомизирани проучвания, които директно да сравняват ефективността за предоперативна подготовка на наличните алфа-блокери и да дават предимство на един спрямо останалите. Phenoxybezamine се използва най-често, тъй като е дългодействащ, неселективен и необратим инхибитор на алфа1- и алфа2-адренорецепторите. Потенциално може да доведе до хипотония след резекция на тумора поради дълготрайния ефект (8). Дозата се определя според ефекта. Целта е да се постигнат нормални хемодинамични параметри (кръвно налягане и пулс) с поносими странични ефекти (запушване на носа, ортостатична хипотония, диария, световъртеж и рефлекторна тахикардия).

След започване на лечението с алфа-блокери, пациентите трябва да бъдат инструктирани да повишат приема на натрий и течности с храната. Така може да се повлияе благоприятно на интраоперативната хемодинамична нестабилност и постоперативната хипотония (11). Повишаването на плазмения обем обаче трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти с бъбречна или застойна сърдечна недостатъчност. Дори при тежка хиповолемия, хематокритът може да бъде нормален поради анемия (2).

Селективните конкурентни алфа1-адренорецепторни блокери като Prazosin, Terazosin и Doxazosin се характеризират с по-кратък полу-

живот. Някои ретроспективни проучвания съобщават за по-малко странични ефекти, особено рефлекторна тахикардия и постоперативна хипотония, със селективни алфа1-адренорецепторни блокери (14,16). Въпреки това има автори, които не намират съществена разлика в хемодинамичните параметри интра- и следоперативно между лекуваните с Phenoxybezamine, Doxazosin и Prazosin (9). В нашето лечебно заведение се прилага Prazosin при всички пациенти.

Препоръките за терапията с блокери на алфа-адренергичните рецептори са да продължи 7 до 14 дни предоперативно, като за това време трябва да се достигнат терапевтичните цели, а именно: нива на кръвно налягане под 130/80 mmHg в седнало положение и систолно кръвно налягане под 90 mmHg при изправен стоеж; оптимален пулс 60-70 удара/минута в седнало положение и между 70-80 удара/минута в изправено. Богатата на сол диета и достатъчен прием на течности се препоръчват преди операцията, за да се неутрализира индуцираното от катехоламините редуциране на кръвния обем (11). Широко в практиката се използват и до днес предложените от Roizen през 1982 г. критерии за добра предоперативна блокада: стойности на кръвното налягане под 160/90 mmHg през последните 24 часа; без ортостатична хипотония (кръвно налягане не по-ниско от 80/45 mmHg); без промени в ST-T сегмента на ЕКГ; не повече от едно преждевременно камерно съкращение за 5 минути (6,13,17,18). Всички пациенти в нашето проучване са достигнали описаното ниво на блокада предоперативно. Въпреки това прави впечатление, че интраоперативно са регистрирани както висок процент хипертонии, така и епизоди на хипотония.

ИЗВОДИ

Въпреки че предоперативната алфа-блокада за пациенти с феохромоцитом фигурира в международни и европейски препоръки, липсват проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания с висока степен на достоверност относно ефективността и безопасността на техниката. Провеждането на такива е необходимо, за да се установи най-подходящият режим на блокада, с който да се постига по-добра хемодинамична стабилност интраоперативно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, et al. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 678–685.
2. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th edition. 2020.
3. Castinetti F, Freminville J-BD, Guerin C, et al. Controversies about the systematic preoperative pharmacological treatment before pheochromocytoma or paraganglioma surgery. Eur J Endocrinol 2022; 186: D17–D24.
4. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. Pancreas 2010; 39: 775–783.
5. Conzo G, Tartaglia E, Gambardella C, et al. Minimally invasive approach for adrenal lesions: Systematic review of laparoscopic versus retroperitoneoscopic adrenalectomy and assessment of risk factors for complications. Int J Surg Lond Engl 2016; 28 Suppl 1: S118-123.
6. Domi R, Sula H, Kaci M, et al. Anesthetic Considerations on Adrenal Gland Surgery. J Clin Med Res 2015; 7: 1–7.
7. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg 1999; 229: 755–764; discussion 764-766.
8. van der Horst-Schrivers ANA, Kerstens MN, Wolffenbuttel BHR. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma. Neth J Med 2006; 64: 290–295.
9. Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. Int Surg 2002; 87: 191–194.
10. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, et al. Per-operative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 417–421.
11. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1915–1942.
12. Livingstone M, Duttchen K, Thompson J, et al. Hemodynamic Stability During Pheochromocytoma Resection: Lessons Learned Over the Last Two Decades. Ann Surg Oncol 2015; 22: 4175–4180.
13. Miller E and LRD. Miller's Anesthesia 8th edition. 8th ed. 2015.
14. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International

Symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 92–102.

15. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 1480–1486.

16. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. World J Surg 2002; 26: 1037–1042.

17. Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2015; 31: 317–323.

18. Roizen MF, Horrigan RW, Koike M, et al. A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF FOUR ANESTHETIC TECHNIQUES FOR RESECTION OF PHEOCHROMOCYTOMA. Anesthesiology 1982; 57: A43.

19. Schreiner F, Anand G, Beuschlein F. Perioperative Management of Endocrine Active Adrenal Tumors. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc 2019; 127: 137–146.

20. Song G, Joe BN, Yeh BM, et al. Risk of catecholamine crisis in patients undergoing resection of unsuspected pheochromocytoma. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol 2011; 37: 35-40;discussion 40-41.

21. Subramaniam R. Pheochromocytoma – Current concepts in diagnosis and management. Trends Anaesth Crit Care 2011; 1: 104–110.

22. Sunil Kumar K, Siva Krishna K, Sandip P, et al. Pheochromocytoma: An Uncommon Presentation of an Asymptomatic and Biochemically Silent Adrenal Incidentaloma. Malays J Med Sci MJMS 2012; 19: 86–91.

23. Tessier DJ, Iglesias R, Chapman WC, et al. Previously unreported high-grade complications of adrenalectomy. Surg Endosc 2009; 23: 97–102.

24. Thompson JP, Bennett D, Hodson J, et al. Incidence, risk factors and clinical significance of postoperative haemodynamic instability after adrenalectomy for phaeochromocytoma. Gland Surg 2019; 8: 729–739.

25. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. Urology 2010; 76: 508. e6–11.

Адрес за кореспонденция:
Катерина Илиева
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
бул. „Христо Смирненски“1, ет. 3
Варна, 9010
e-mail: katerina.ilieva@mu-varna.bg