



Горкавий Е.А., Лесной И.И.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ХИРУРГИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

*Национальный институт рака, отделение анестезиологии
и интенсивной терапии*

Резюме. Цель исследования – изучение влияния различных методов обезболивания на центральную и периферическую гемодинамику в хирургии колоректального рака.

В исследование включено 90 пациентов оперированных по поводу рака прямой кишки. Проведен анализ изменений центральной и периферической гемодинамики в трех группах пациентов в зависимости от метода периоперационного обезболивания. В результате исследования установлено, что применение эпидуральной анальгезии смесью низкой концентрации местного анестетика с опиоидным анальгетиком и адреналином в сочетании с ингаляционной и внутривенной анестезией сохраняет гемодинамическую стабильность с колебаниями изменений сердечного индекса, ударного объема, среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений статистически значимой разницей между группами. Однако их вариабельность не имела клинически значимой разницы при хирургическом вмешательстве по поводу рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, эпидуральная анальгезия, центральная и периферическая гемодинамика.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком прямой кишки (РПК) занимает третье место в мире среди злокачественных новообразований и составляет 10,6% в структуре всех онкологических заболеваний. На мужчин приходится 10,6%, на женщин – 9,2% всех диагностированных онкологических заболеваний, что соответствует 3-му и 2-му месту в структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. В Украине ежегодно диагностируется более 7000 случаев РПК, что составляет 19 на 100 000 населения. Смертность до года достигает 27%. Удельный вес РПК среди мужчин составляет 6,1%, среди женщин 4,9%, оба показателя занимают 6-е место в структуре онкологи-

ческой заболеваемости. Удельный вес РПК в структуре смертности от онкологических заболеваний среди мужчин составляет 6,3%, среди женщин – 6,6%, что соответствует 5-му и 4-му местам в структуре онкологической смертности [3]. Современное лечение неметастатического РПК $T_{2-3}N_{0-2}M_0$ требует хирургического вмешательства с предоперационной химио-лучевой терапией [4]. Мультимодальный подход хирургического лечения РПК [5] реализован в практических рекомендациях программы ERAS (усиленное восстановление после операции) в колоректальной хирургии [6], который рекомендует эпидуральную анальгезию в качестве компонента интраоперационной общей анестезии с высоким уров-

нем доказательной базы [6]. Симпатический блок, который развивается во время эпидуральной анестезии может вызвать значительное снижение среднего артериального давления (АД_{сред.}), что может привести к уменьшению перфузии кишечного анастомоза и повышает риски его несостоятельности в послеоперационном периоде [7, 8].

Уменьшение индекса массы тела при колоректальном раке, кровотечение из опухоли, предоперационная химио-лучевая терапия, интенсивность хирургического стресса обуславливают уязвимость пациентов во время операции, поэтому актуализируют проблему адекватного и безопасного обезболивания, способного минимизировать риски в колоректальной хирургии.

Целью данного исследования является изучение влияния различных методов обезболивания на центральную и периферическую гемодинамику при хирургическом лечении колоректального рака.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака за период с 2015-2018 год и одобрено локальной комиссией по этике. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное согласие на участие в научном исследовании. Критерии исключения из исследования: наличие отдаленных метастазов, синхронный рак, urgentные операции, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, инфаркт миокарда в анамнезе менее 6 месяцев, возраст старше 75 лет и менее 18 лет.

Проспективно методом выборочных чисел пациенты были рандомизированы в три группы. В группы А (Гр.А), Б (Гр.Б) и В (Гр.В) были включены по 30 пациентов с РПК ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$). Всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме передней резекции прямой кишки, низкой передней резекции или проктэктомии. Метод анестезии **Гр. А** включал сочетание низкочастотной ингаляционной анестезии (ИА) севораном 0,5 – 0,6 МАК с

фентанилом в/в в дозе 3–4 мкг/кг и эпидуральной аналгезии (ЭА) ропивакаином 0,2% – 6–8 мл в комбинации с фентанилом 100 мкг эпидурально болюс до начала операции, затем постоянная инфузия ропивакаина 0,2% – 5–6 мл/ч, атракуриум 0,6 мг/кг в/в. Метод анестезии **Гр. Б** включал сочетание пропофола в дозе 4–5 мг/кг/час с фентанилом в дозе 3–4 мкг/кг в/в и ЭА ропивакаином 0,2% – 6–8 мл с фентанилом 100 мкг эпидурально болюс до начала операции, затем постоянная инфузия ропивакаина 0,2% – 5–6 мл/ч, атракуриум 0,6 мг/кг. В **Гр. В** (контрольная) пациенты оперированы под общим эндотрахеальным наркозом, пропофол 5–6 мг/кг/час, фентанил 5 мкг/кг и релаксация атракуриумом 0,6 мг/кг в/в. Повторные дозы фентанила 50–100 мкг и атракуриума 0,15–0,2 мг/кг в/в вводили во время операции во всех группах по показаниям.

Интраоперационный мониторинг центральной гемодинамики – сердечный индекс (СИ) и ударный объем (УО) проводили методом esCCO (расчетный непрерывный сердечный выброс) в режиме реального времени, а также мониторинг периферической гемодинамики – АД среднего (АД_{сред.}) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) каждые 5 мин с помощью монитора NIHON KONDEN (Япония). Пациенты во всех группах получили предоперационный курс химио-лучевой терапии согласно национального стандарта лечения рака прямой кишки [4].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения «STATISTICA 8.0», StatSoft.Inc., 2008. Распределение непрерывных данных в группах оценивали с построением диаграмм распределения, а также по критерию Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении данных сравнение между группами проводили, используя непараметрические методы оценки. Сравнение между группами количественных показателей оценивали с использованием критерия Kruskal – Wallis ANOVA, качественных – с использованием

двустороннього критерія Фишера. Статистически значимими считали различия при вероятности ошибки 1-го рода менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты в трех группах, включенные в исследование, статистически значимо не различались между собой по возрасту, полу, весу, длительности операции и анестезиологическому риску по ASA. Объем оперативных вмешательств также не различался между группами исследования (табл. 1).

При сравнении изменений периферической гемодинамики было установлено, что ЧСС в Гр. А снизилась с $84 \pm 13,2$ (A_1) уд^{-1} перед началом операции до $68,7 \pm 15,4$ уд^{-1} (A_5) через 30 мин. после эпидурального введения местного анестетика и интубация трахеи, и оставалась стабильной до конца операции $64,2 \pm 9,8$ уд^{-1} (A_{17}). В Гр. Б ЧСС снижалось с $82 \pm 11,4$ уд^{-1} (B_1) перед операцией до 72 ± 8 уд^{-1} (B_5) после начала симпатического блока ЭА и интубации трахеи, оставалась стабильной до конца операции $63,3 \pm 10,5$ уд^{-1} (B_{17}). В Гр. В незначительные колебания ЧСС варьировали от $83,4 \pm 18,7$ уд^{-1} (B_1) в начале до $71,2 \pm 13,2$ уд^{-1} (B_{17}) в конце операции (рис. 1). Изменения ЧСС на всех этапах не превышало 23 % от исходных значений во всех группах. При анализе изменений ЧСС на всех этапах исследования при множественных сравнениях по

критерию Kruskal – Wallis ANOVA ($p = 0,0001$), были установлены статистически значимые различия между Гр. А, Гр. Б и Гр. В, которые клинически были не значимы (рис. 1).

Для детальной оценки изменений ЧСС был проведен подсчет частоты увеличения ЧСС больше 100 $\text{уд}/\text{мин}$ на протяжении наблюдаемого периода во всех группах. Так, такое увеличение ЧСС в Гр. А наблюдали в 16 случаях из 451 наблюдений во время операции. В Гр. Б отмечали 5 случаев с ЧСС более 100 / мин. из 492 наблюдений, а в Гр. В отмечали 20 случаев с ЧСС более 100/мин. при 473 наблюдениях. При сравнении по критерию Фишера были получены следующие результаты: при сравнении Гр. А и Гр. Б, $p = 0,014$, Гр. Б и Гр. В, $p = 0,002$, а при сравнении Гр. А и Гр. В, $p = 0,732$.

При оценке изменений АДсреднего было установлено, что у больных Гр. А наблюдалось снижение АДсред. с $96,7 \pm 16,6$ мм.рт.ст. (A_1) до $75,4 \pm 16,1$ мм.рт.ст. (A_5) после установления симпатического блока ЭА и интубации трахеи, затем оставалось стабильным на всех этапах до конца операции $80,1 \pm 16,6$ мм.рт.ст. (A_{17}). Снижение АДсред. было максимальным в течении 30 мин. после введения местного анестетика с фентанилом и адреналином в эпидуральное пространство и составляло 22% от исходного значения (рис. 2). В Гр. Б отмечалось снижение АДсред. с $104,8 \pm 17,3$

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

| | Группа А n = 30 | Группа Б n = 30 | Группа В (контрольная) n = 30 | p |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|--------|
| Пол, м/ж | 14/16 | 11/19 | 15/15 | >0,05 |
| Возраст, лет | $55,2 \pm 12$ | $60,8 \pm 8,1$ | $55,1 \pm 10,3$ | 0,1478 |
| Вес, кг | $73,8 \pm 15,8$ | $75,3 \pm 14,7$ | $78,2 \pm 18,5$ | 0,5798 |
| ASA 2/3 | 27/3 | 28/2 | 29/1 | >0,05 |
| Длительность операции, мин. | $145,7 \pm 50,9$ | $150 \pm 45,8$ | $146 \pm 34,6$ | 0,7308 |
| Объем операции: | | | | |
| ПРПК ¹ | 4 | 7 | 8 | |
| ПЗ ² | | 2 | 2 | |
| НПРПК ³ | 26 | 21 | 20 | |

Примечание: 1. передняя резекция прямой кишки, 2. проктэктомия, 3. низкая передняя резекция прямой кишки.

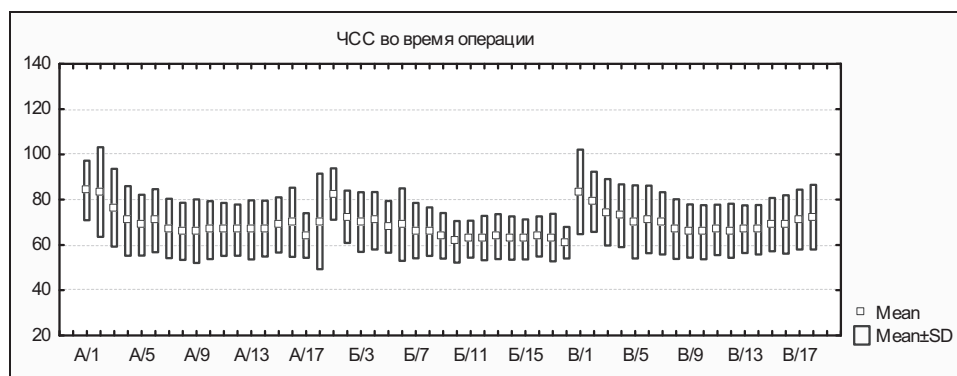


Рис. 1. Изменение частоты сердечных сокращений наблюдаемого периода.
Примечание: А₁, В₁, В₁ – исходные данные, А₅, В₅ и В₃ – интубация трахеи, А₉, В₇ и В₅ – начало операции, А₅₋₁₇, В₅₋₁₇, В₃₋₁₇ – каждые 10 минут во время анестезии.

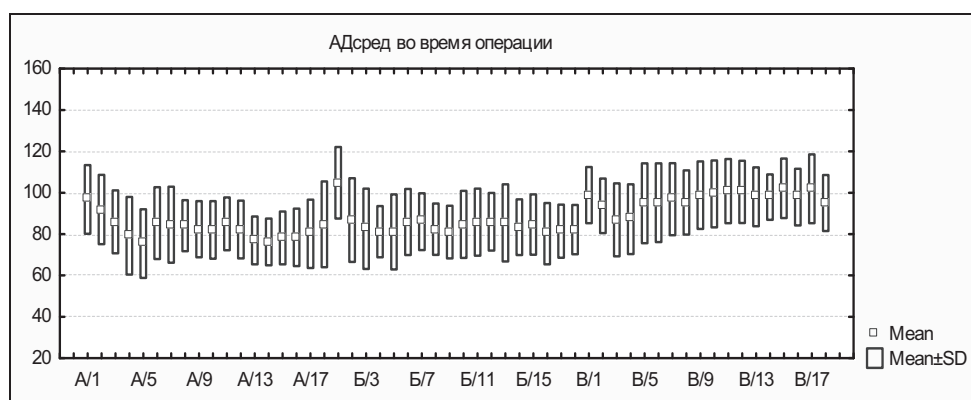


Рис. 2. Изменение АДсред. исследуемого периода.
Примечание: А₁, В₁, В₁ – исходные данные, А₅, В₅, В₃ – интубации трахеи, А₇, В₇, В₅ – начало операции, А₅₋₁₇, В₅₋₁₇, В₃₋₁₇ – каждые 10 минут во время анестезии.

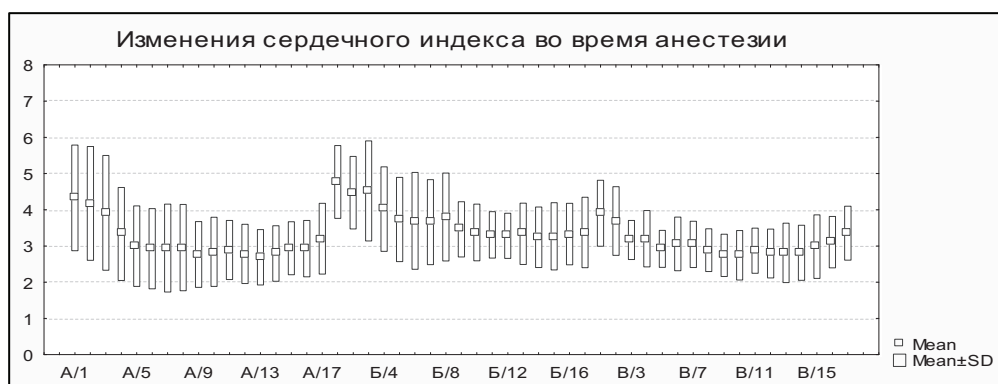


Рис. 3. Изменения СИ в группах на этапах исследования

мм.рт.ст. (В₁) до 81±18,1 мм.рт.ст. (В₅) после установления симпатического блока ЭА и интубации трахеи, оставалось стабильным на всех этапах до конца операции

81,4±12,8 мм.рт.ст. (В₁₇). Максимальное снижение АДсред. составляло 22,3% от исходного значения и соответствовало началу действия ЭА (рис. 2). В Гр. В наблюда-

лось зниження АДсеред. с $98,9 \pm 13,6$ мм.рт.ст. (B_1) до $94,9 \pm 19,3$ мм.рт.ст. (B_5) в началі операції і незначительно збільшилось в кінці операції до $101,9 \pm 16,7$ мм.рт.ст. (B_{17}). Колебання АДсеред. в Гр. В було мінімальним на всіх етапах і знизалося на 4% (B_5) в началі операції і збільшилось на 3% (B_{17}) в кінці операції в порівнянні з початковим значенням.

При детальному оцінці змін АДсереднього було встановлено, що частота випадків збільшення АД серед вище 110 мм рт ст в Гр. А склали 22 випадки, в Гр. Б. 49 випадків, в Гр. В. 91 випадок. При порівнянні груп за критерієм Фішера А і Б ($p = 0,004$), груп Б і В ($p = 0,0001$) і груп А і В ($p = 0,0001$) відзначали статистично значимі різниці. При аналізі змін АДсеред. на всіх етапах дослідження при порівнянні груп А і Б ($p = 0,001$), Б і В ($p = 0,0001$), А і В ($p = 0,0001$) спостерігали статистично значимі різниці за критерієм Kruskal-Wallis ANOVA, яка була клінічно не значимою, (рис. 2).

При аналізі змін СИ на всіх етапах дослідження при порівнянні Гр. А і Гр. Б ($p=0,0001$), Гр. Б і Гр. В ($p=0,0001$), Гр. А і Гр. В ($p=0,0001$), встановлено статистично значимі різниці між групами, які клінічно були не значимі, (рис. 3). В Гр. А відзначалося зниження СИ з $4,3 \pm 1,5$ л/мин.×м² (A_1) до $2,8 \pm 0,9$ л/мин.×м² (A_7) після початку дії ЕА в началі операції і залишалося стабільним до кінця операції $3,2 \pm 1$ л/мин.×м² (A_{17}), (рис. 3). Максимальне зниження СИ в Гр. А складало 34,8 % від початкового значення і відповідавало початку дії ЕА. В Гр. Б відзначали зниження СИ з $4,8 \pm 1$ л/мин.×м² (B_1) до $3,7 \pm 1,2$ л/мин.×м² (B_5) після початку дії ЕА в началі операції і залишалося стабільним до кінця операції $3,4 \pm 1$ л/мин.×м² (B_{17}). Максимальне зниження СИ в Гр. Б складало 31,2 % від початкового значення і відповідавало встановленню симпатического блока ЕА. В Гр. В спостерігали зниження СИ з $3,9 \pm 0,9$ л/мин.×м² (B_1) до $2,9 \pm 0,5$ л/мин.×м² (B_5) в началі операції і залишалося

стабільним до кінця операції $3,4 \pm 0,7$ л/мин.×м² (B_{17}) (рис. 3). Максимальне зниження СИ в Гр. В складало 25,6 % від початкового значення і відповідавало початку операції, залишалося стабільним до кінця хірургічного втручання.

При аналізі змін УО на етапах дослідження було встановлено, що зниження УО в Гр. А з $88,5 \pm 17,6$ мл (A_1) до 79 ± 19 мл (A_5) після початку дії ЕА в началі операції, який залишався стабільним на всіх етапах до кінця операції $81,3 \pm 13,2$ мл (A_{17}), (рис. 4). Максимальне зниження УО в Гр. А складало 10,7% від початкового значення і відповідавало початку дії ЕА. В Гр. Б відзначено зниження УО з $105,9 \pm 20,5$ мл (B_1) до $97,4 \pm 23,4$ мл (B_4) після початку симпатического блока ЕА, який залишався стабільним на всіх етапах до кінця операції $98 \pm 21,6$ мл (B_{16}). Максимальне зниження УО в Гр. Б складало 9,6% від початкового значення і відповідавало розвитку дії ЕА і початку операції. В Гр. В спостерігали зниження УО з $84,5 \pm 19,5$ мл (B_1) до $79,8 \pm 25,3$ мл (B_4) з незначительним збільшенням в кінці операції до $89,6 \pm 24,3$ мл (B_{17}). УО в Гр. В залишався стабільним на протязі всієї операції з незначительними колебаннями до 5,6% на етапах операції. При порівнянні груп А і Б ($p = 0,0001$), Б і В ($p = 0,0008$) виявлено статистично значимі різниці за критерієм Kruskal – Wallis ANOVA, яка була клінічно не значимою (рис. 4). При порівнянні груп А і В ($p=0,9975$) не встановлено статистично значимі різниці між цими групами.

Результати дослідження показали, що зниження ЧСС, АДсеред., СИ, УО в Гр.А і Гр.Б в началі операції були статистично значимі ($p < 0,05$), але залишалися в межах норми на всіх етапах дослідження. Після епідурального введення місцевого анестетика і розвитку симпатического блока нижче Th4, супроводжується зменшенням венозного притоку до правих відділів серця, підвищенням тону блуждаючого нерва і зниженням ЧСС, розвивається

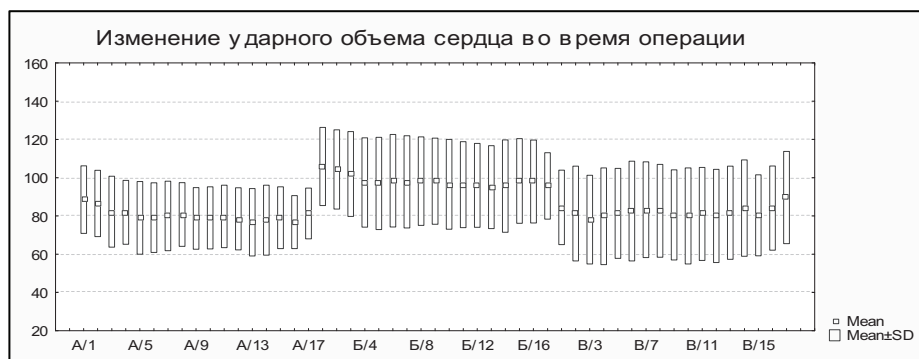


Рис. 4. Изменения УО в группах на этапах исследования.

ется механизм ауторегуляции периферического сосудистого тонуса прекапиллярных сфинктеров на уровне сегментов распространения ЭА, как результат взаимодействия с циркулирующими катехоламинами [9]. Развитие симпатического блока сопровождается механизмом компенсаторной эфферентной вазоконстрикции вышележащих грудных сегментов Th4 и выше [9]. Механизм ауторегуляции сосудистого тонуса в сочетании с компенсаторной вазоконстрикцией, позволяет минимизировать снижение сосудистого тонуса при симпатической блокаде, при условии отсутствия гиповолемии или фиксированного сердечного выброса при тяжелом аортальном стенозе [10, 11].

Время необходимое для включения механизма ауторегуляции прекапиллярных сфинктеров составляет 30 минут [9]. Поэтому, в нашем исследовании время от введения местного анестетика в эпидуральное пространство до начала операции было не менее 30 минут. Наблюдаемые изменения ЧСС, АДсред, СИ и УО в Гр. А и Гр. Б во время операции согласуются с механизмом компенсаторной вазоконстрикции и ауторегуляции сосудистого тонуса. Ни одному пациенту не требовалось введение атропина или вазоконстрикторов во время операции. При сравнении групп по ЧСС более 100/мин. и АДсред. более 110 мм.рт.ст., наиболее частые случаи тахикардии и артериальной гипертензии наблюдали в Гр.В (контрольной) в сравнении с Гр. А и Гр.Б, со статистически значимой разницей, что говорит о более эффективной защите паци-

ентов от хирургического стресса при использовании эпидуральной анальгезии в колоректальной хирургии. По данным литературы применение ЭА в сочетании с общей анестезией незначительно влияет на периферическую и центральную гемодинамику и безопасно при соблюдении мер предосторожности [12, 13], что показало наше исследование.

ВЫВОДЫ

1. Применение ЭА в сочетании с ИА севораном или внутривенной анестезией пропофолом сохраняет стабильность гемодинамики у пациентов во время хирургического вмешательства.
2. Использование низкой концентрации местного анестетика с фентанилом и адреналином для ЭА, как компонент общей анестезии, не вызывает значительных колебаний периферической и центральной гемодинамики и безопасно для обезболивания хирургического лечения колоректального рака.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Cancer Research Fund International. American Institute for Cancer Research. Colorectal cancer. <https://www.wcrf.org>
2. American Society Cancer. Key Statistics for Colorectal Cancer. <https://www.cancer.org>
3. Національний канцерреєстр, Структура захворюваності та смертності. 2016, № 19.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, колоректальний рак (Наказ Міністерства охорони здоров'я України, 12.07.2016 № 703).
5. White PF¹, Kehlet H, Neal JM, Schrickler T, Carr DB, Carli F; Fast-Track Surgery Study Group. , The role of the

- anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care* *Anest Analg.* 2007; 104: 1380 – 1396.
6. J. Nygren, J. Thacker, F. Carli, K.C.H. Fearon, S. Norderval, D.N. Lobo, O. Ljungqvist. *Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations.* *Clinical Nutrition* 31: 801-816. 2012.
 7. Groeben H: *J Anesthesiology* 20(4):290, 2006.
 8. Carpenter RL, et al: *Anesthesiology* 76(6):906, 1992.
 9. Granger H.J., Guyton A.C.: *Autoregulation of the total systemic circulation following destruction of the central nervous system in the dog.* *Circ. Res.*, 25:379, 1969.
 10. Arndt J., Hock A., Stanton-Hicks M.: *Peridural anesthesia and distribution of blood in supine humans.* *Anesthesiology*, 63:616, 1985.
 11. Bonica J.J., Kennedy W.F., Akamatsu T.J.: *Circulatory effects of peridural block. Effects of acute blood loss.* *Anesthesiology*, 36:219, 1972.
 12. Stephen G.W., Lees M.M., Scott D.B.: *Cardiovascular effects of epidural block with general anaesthesia.* *Br. J. Anaesth.*, 41:933. 1969.
 13. Germann P.A.S., Roberts J.G., Prys-Roberts C.: *The combination of general anaesthesia and epidural block.* *Anaesth. Intens. Care*, 7:229, 1979.

ГОРКАВИЙ Е.А., ЛІСНИЙ І.

ЗМІНИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ І ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЮВАННЯ В ХІРУРГІЇ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Національний інститут раку, відділення анестезіології та інтенсивної терапії

Резюме. Мета дослідження – вивчення впливу різних методів знеболювання на центральну і периферичну гемодинаміку в колоректальній хірургії.

У дослідження включено 90 пацієнтів, прооперованих з приводу раку прямої кишки. Проведено аналіз змін центральної і периферичної гемодинаміки в трьох групах пацієнтів в залежності від методу періопераційного знеболювання. В результаті дослідження встановлено, що застосування епідуральної аналгезії сумішшю низької концентрації місцевого анестетику з опіоїдним анальгетиком і адреналіном в поєднанні з інгаляційною і внутрішньовенною анестезією зберігає гемодинамічну стабільність з коливанням змін серцевого індексу, ударного об'єму, середнього артеріального тиску і частоти серцевих скорочень статистично значущою різницею між групами. Однак їх варіабельність не мала клінічно значущої різниці при хірургічному втручанні з приводу раку прямої кишки.

Ключові слова: рак прямої кишки, епідуральна аналгезія, центральна і периферична гемодинаміка.

GORKAVYY E.A., LISNY I.I.

CHANGES OF CENTRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN DIFFERENT METHODS OF ANESTHESIA FOR SURGERY OF COLORECTAL CANCER

National Cancer Institute, Department of Anesthesiology and Intensive Care

Summary. *The purpose of the study is to study the effect of various methods of anesthesia on central and peripheral hemodynamics in colorectal surgery.*

The study included 90 patients operated for colorectal cancer. The analysis of changes in central and peripheral hemodynamics in three groups of patients depending on the method of perioperative anesthesia was carried out. The study found that the use of epidural analgesia with a mixture of low concentrations of local anesthetic with opioid analgesic and adrenaline in combination with inhalation and intravenous anesthesia retains hemodynamic stability with variations in cardiac index, stroke volume, mean arterial pressure and heart rate, a statistically significant difference between groups. However, their variability did not have a clinically significant difference in surgical intervention for colorectal cancer.

Key words: *rectal cancer, epidural analgesia, central and peripheral hemodynamics.*