

Кровосберегающий эффект агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов в онкоурологии

Н.Ю. Пылаева¹, А.А. Биркун¹, С.А. Самарин¹, А.А. Макаров², Ш.Н. Салахов²,
А.А. Бондарев², Е.Н. Казинина¹

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
Россия, Республика Крым, 295007 Симферополь, проспект академика Вернадского, 4;

²ГБУЗРК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»;
Россия, Республика Крым, 295023 Симферополь, ул. Беспалова, 49а

Контакты: Наталья Юрьевна Пылаева natalja.pylaewa@yandex.ua

Цель исследования — изучение целесообразности применения селективного агониста V_1 -вазопрессиновых рецепторов препарата Реместип® (терлипрессин) для уменьшения объема кровопотери и длительности оперативного вмешательства при онкоурологических операциях.

Материалы и методы. В качестве селективного вазопрессора использовали препарат Реместип®. Возможность применения препаратов данной группы в онкохирургии обусловлена их способностью вызывать выраженный спазм сосудов микроциркуляторного русла паренхиматозных органов, значительно уменьшая в них кровоток, что с учетом обильной васкуляризации опухолевой ткани и наличия в ней множества артериовенозных анастомозов позволяет создать более оптимальные условия для хирургического воздействия. При этом надо отметить, что агрегацию клеток крови селективные вазопрессоры не усиливают, что особенно актуально для онкоурологических пациентов, часто имеющих повышенный риск тромбообразования вследствие наличия сопутствующей патологии, пожилого возраста, длительности оперативного вмешательства. В ретроспективно-проспективное исследование вошли 54 пациента, прооперированные в период с 2014 по 2015 г. по поводу онкоурологической патологии.

Результаты. Анализ результатов исследования показал, что использование препарата из группы агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов приводит к уменьшению объема интраоперационной кровопотери у пациентов, а также способствует сокращению длительности хирургического лечения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения селективных вазопрессоров для улучшения качества хирургического лечения в онкоурологии.

Ключевые слова: терлипрессин, кровосбережение, кровопотеря, агонист V_1 -вазопрессиновых рецепторов

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-119-123

The blood-saving effect of vasopressinergic V_1 receptor agonists in urologic oncology

N. Yu. Pylaeva¹, A. A. Birkun¹, S. A. Samarin¹, A. A. Makarov²,
Sh. N. Salakhov², A. A. Bondarev², E. N. Kazinina¹

¹S. I. Georgievskiy Medical Academy, V. I. Vernadskiy Crimean Federal University; 4 akademika Vernadskogo Prospekt,
Simferopol' 295007, Republic of Crimea, Russia;

²V. M. Efetov Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary; 49a Bespalova St., Simferopol' 295023,
Republic of Crimea, Russia

Objective: to investigate whether it is expedient to use the selective vasopressinergic V_1 receptor agonist Remestyp® (terlipressin) to reduce the amount of blood loss and the duration of urologic cancer surgery.

Materials and methods. Remestyp® was used as a selective vasopressor. The fact that the drugs in this group can be used in cancer surgery is due to their ability to induce pronounced vasospasm of the microvasculature of the parenchymal organs, by considerably reducing blood flow in the latter, which, by taking into account the abundant vascularization of tumor tissue with numerous arteriovenous anastomoses, allows more optimal surgical conditions to be created. At the same time, it should be noted that selective vasopressors do not enhance blood cell aggregation, which is especially important for urologic cancer patients who are often at an increased thrombosis risk due to the presence of comorbidity, advanced age and surgical duration. The retrospective and prospective studies enrolled 54 patients operated on for urologic cancer in the period from 2014 to 2015.

Results. Analysis of the results of the studies showed that the use of the drug from the group of vasopressinergic V_1 receptor agonists resulted in decreased intraoperative blood loss in patients and contributed to a shorter surgical treatment duration.

Conclusion. The findings suggest that it is expedient to use selective vasopressors for surgical treatment quality improvement in urologic oncology.

Key words: terlipressin, blood saving, blood loss, vasopressinergic V_1 receptor agonist

Введение

Оптимизация периоперационного ведения пациентов в онкоурологии является актуальной задачей современной медицины. Это связано в первую очередь с высоким удельным весом онкопатологии мочевыделительной системы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [1], а также с тем, что именно хирургическое лечение данной категории пациентов, особенно с использованием направления «хирургии быстрого восстановления» (surgery of quick recovery), считается наиболее эффективным методом, увеличивающим показатели выживаемости [2].

Однако радикальные оперативные вмешательства у онкоурологических пациентов характеризуются значительной травматичностью, обширной лимфодиссекцией и массивной кровопотерей, зачастую требующей гемотрансфузии [3]. Средний возраст онкоурологических пациентов, подвергающихся хирургическому лечению, превышает 60–65 лет [1], что отягощается наличием сопутствующей патологии, а также снижением толерантности к кровопотере и другим периоперационным осложнениям, ухудшающим исход лечения.

Считается, что именно объем интраоперационной кровопотери при урологических вмешательствах является предиктором вероятности развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде [4]. С учетом возможных осложнений использование препаратов крови в настоящее время не всегда рассматривается как оптимальный метод восполнения кровопотери [5].

Очевидно, что у пациентов, подвергающихся онкоурологическим операциям, является обоснованным применение кровосберегающих технологий и принципов так называемой бескровной медицины (bloodless medicine), которая улучшает исходы лечения при различных состояниях, сопровождающихся кровопотерей [3, 6–8].

В настоящее время известны как хирургические методы кровосбережения, включающие совершенствование собственно оперативной техники и оснащения, так и средства консервативного воздействия на объем периоперационной кровопотери, в том числе применение современных плазмозаменителей, гемостатиков, адекватная интраоперационная миоплегия и обезболивание [7, 8]. Для этой цели также могут быть использованы препараты, относящиеся к группе селективных агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов, обеспечивающие избирательную вазоконстрикцию артериальной сети микроциркуляторного русла органов и тканей брюшной полости.

Целесообразность применения данной группы препаратов в онкохирургии обусловлена обильной васкуляризацией опухолевой ткани с множеством артериовенозных анастомозов, ранение которых при оперативном вмешательстве характеризуется длительным,

трудно купируемым капиллярным кровотечением. При этом селективные агонисты V_1 -вазопрессиновых рецепторов, примером которых является препарат Реместип® (терлипрессин), воздействуют преимущественно на рецепторы артериол, венул, вен и гладкой мускулатуры паренхиматозных органов, вызывают спазм сосудов микроциркуляторного русла и уменьшают в них кровоток. Важно отметить, что особенности строения молекулы терлипрессина, заключающиеся в присоединении к аминокислоте конечного цистеина в молекуле природного вазопрессина 3 глициновых остатков и замене аргинина лизином, приводят к более выраженному, чем у вазопрессина, сосудосуживающему действию.

Обеднение кровотока и снижение кровоточивости в оперируемых органах и тканях значительно облегчают работу операционной бригады и способствуют уменьшению длительности хирургического вмешательства и анестезиологического сопровождения операции. Это, с одной стороны, благоприятно влияет на переносимость вмешательства онкоурологическими пациентами, с другой — имеет положительные фармакоэкономические эффекты.

В настоящее время описан положительный опыт применения данной группы препаратов для кровосбережения в хирургии органов желудочно-кишечного тракта, при гепаторенальном синдроме, портальной гипертензии и хирургических вмешательствах на магистральных артериях малого таза [9–14].

Цель исследования — изучение целесообразности применения селективного агониста V_1 -вазопрессиновых рецепторов препарата Реместип® для уменьшения объема кровопотери и длительности оперативного вмешательства при онкоурологических операциях.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии КРОКД им. В.М. Ефетова.

Ретроспективному исследованию подвергнуты истории болезни 24 пациентов (1-я группа, контрольная), оперированных по поводу онкоурологической патологии и отобранных методом случайной выборки из 150 больных, пролеченных в 2014 г. без применения агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов.

В ретроспективно-проспективном исследовании проанализированы ход хирургического вмешательства и течение послеоперационного периода у 30 пациентов (2-я группа), прооперированных в 2015 г. и сопоставимых с пациентами контрольной группы по клинико-хирургическим показателям (объект операции, характер, объем вмешательства, клинический диагноз и сопутствующая патология) (табл. 1).

Возраст обследованных больных составлял 58–65 лет.

Таблица 1. Распределение пациентов по видам оперативного вмешательства, n**Table 1.** Distribution of patients by types of surgery, n

Вид хирургического вмешательства Type of surgery	1-я группа (контроль- ная) Group 1 (control)	2-я группа (Ремес- тип®) Group 2 (Remestyp®)
Резекция стенки мочевого пузыря с опухолью и лимфодиссекция Resection of the bladder wall with a tumor and lymph node dissection	5	7
Радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией Radical prostatectomy with lymph node dissection	4	5
Операция Брикера с лимфодиссекцией Bricker operation with lymph node dissection	5	5
Нефрэктомия Nephrectomy	6	7
Резекция почки Partial nephrectomy	4	6
Всего Total	24	30

Пациентам 2-й группы для уменьшения объема интраоперационной кровопотери во время операции использовали препарат из группы агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов Реместип® в дозе от 600 до 1000 мкг внутривенно. Доза определялась согласно инструкции препарата для достижения сосудосуживающего эффекта при кровотечениях из органов мочеполовой системы. Надо отметить, что побочным эффектом препарата, известным из инструкции к нему, является вероятность повышения артериального давления, что нежелательно с учетом возраста пациентов и наличия сопутствующей патологии. Однако, поскольку оперативные вмешательства проводили с использованием как общего, так и регионарного обезболивания, течение которого сопровождается свойственными препаратами для обезболивания вазоплегией и гипотензией, иногда требующими даже использования симпатомиметиков, гипертензивный эффект препарата Реместип® у данной категории пациентов не проявлялся.

Все пациенты 2-й группы дали письменное согласие на проведение исследования.

Распределение пациентов по видам оперативного вмешательства представлено в табл. 1.

В обеих группах интраоперационно оценивали параметры гемодинамики, общий объем инфузии,

показатели насыщения крови кислородом, коагулограммы и гемограммы (не приводятся в настоящей статье, поскольку не являлись целью изучения), объем кровопотери, длительность оперативного вмешательства.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Применяли непараметрические критерии, поскольку полученные результаты не подчинялись нормальному распределению. Для сравнения показателей между независимыми выборками использовали U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что использование препарата Реместип® из группы агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов приводит к уменьшению объема интраоперационной кровопотери (табл. 2). Так, у пациентов 2-й группы при резекции стенки мочевого пузыря с опухолью и лимфодиссекцией кровопотеря была снижена на 44,7 % по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$), при радикальной простатэктомии с лимфодиссекцией – на 45,2 % ($p < 0,05$).

При проведении травматичного и обширного вмешательства – операции Брикера с лимфодиссекцией – селективный вазоспазм в оперируемых тканях на фоне внутривенного введения препарата Реместип® приводил к несколько меньшему в процентном отношении, но достаточно выраженному снижению объема кровопотери. По сравнению с 1-й группой у пациентов 2-й группы происходило уменьшение интраоперационной кровопотери на 36,4 % ($p < 0,05$).

Данные, полученные во время онкоурологических вмешательств на почке, также показали возможность снижения объема кровопотери на фоне использования препарата Реместип® при указанных операциях. У пациентов 2-й группы нефрэктомия осложнялась на 33,3 % менее выраженной кровопотерей, чем у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), резекция почки – на 55,5 % ($p < 0,05$).

Отметим, что в послеоперационном периоде во 2-й группе ни в одном случае послеоперационное кровотечение не зафиксировано.

Анализ данных коагулограммы, обязательный в протоколе лечения больных с указанными оперативными вмешательствами, не показал различий в обеих исследуемых группах, что может объясняться отсутствием влияния селективных вазопрессоров на показатели свертываемости крови.

Интересными были результаты, полученные при сопоставлении длительности оперативного вмешательства в обеих группах (табл. 3).

Наибольшее уменьшение длительности хирургического лечения на фоне использования препарата Реместип®, способствующего локальному вазоспазму

Таблица 2. Объем интраоперационной кровопотери ($M \pm m$), млTable 2. Intraoperative blood loss ($M \pm m$), ml

Вид хирургического вмешательства Type of surgery	1-я группа (контрольная) Group 1 (control)	2-я группа (Реместип®) Group 2 (Remestyp®)
Резекция стенки мочевого пузыря с опухолью и лимфодиссекция Resection of the bladder wall with a tumor and lymph node dissection	470,0 ± 82,3	260,0 ± 60,8*
Радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией Radical prostatectomy with lymph node dissection	950,0 ± 76,5	520,0 ± 69,1*
Операция Брикера с лимфодиссекцией Bricker operation with lymph node dissection	1100,0 ± 74,7	700,0 ± 59,3*
Нефрэктомия Nephrectomy	300,0 ± 57,5	200,0 ± 42,7*
Резекция почки Partial nephrectomy	450,0 ± 46,7	200,0 ± 52,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, в лечении которых не использовали препарат Реместип®.* $p < 0.05$ compared with the group of patients untreated with Remestyp®.Таблица 3. Длительность оперативного вмешательства ($M \pm m$), минTable 3. Duration of surgery ($M \pm M$), min

Вид хирургического вмешательства Type of surgery	1-я группа (контрольная) Group 1 (control)	2-я группа (Реместип®) Group 2 (Remestyp®)
Резекция стенки мочевого пузыря с опухолью и лимфодиссекция Resection of the bladder wall with a tumor and lymph node dissection	92,0 ± 13,2	77,0 ± 10,6*
Радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией Radical prostatectomy with lymph node dissection	186,0 ± 26,3	150,0 ± 22,6*
Операция Брикера с лимфодиссекцией Bricker operation with lymph node dissection	193,0 ± 31,3	160,0 ± 27,6*
Нефрэктомия Nephrectomy	82,0 ± 21,3	51,0 ± 16,4*
Резекция почки Partial nephrectomy	86,0 ± 24,7	54,0 ± 21,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, в лечении которых не использовали препарат Реместип®.* $p < 0.05$ compared with the group of patients untreated with Remestyp®.

в области операционного поля, происходило при выполнении нефрэктомии и резекции почки — на 37,8 и 37,2 % соответственно по сравнению с 1-й группой.

Полученный эффект объясняется способностью препарата уменьшать кровоток в микроциркуляторном бассейне травмируемых при оперативном вмешательстве тканей, а также облегчать и ускорять гемостаз.

При других видах онкоурологических операций у больных 2-й группы сокращение длительности вмешательства было менее выраженным, но во всех

случаях составляло не менее 16 % по сравнению с показателями пациентов 1-й группы.

Заключение

Уменьшение объема интраоперационной кровопотери и сопутствующее ему сокращение длительности оперативного вмешательства свидетельствуют о целесообразности применения селективного агониста V_1 -вазопрессиновых рецепторов препарата Реместип® для улучшения качества хирургического лечения в онкоурологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Darenkov S.P., Kotov S.V., Proskokov A.A. et al. Importance of surgery of quick recovery program for surgical treatment of bladder tumors. *Urologiia* 2015;(6):109–15. PMID: 28247690.
3. Yoshiyama A., Morii T., Susa M. et al. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma patients with bone metastases on risks for blood loss, performance status and lethal event. *J Orthop Sci* 2017; S0949–2658(17):30183–5. DOI: 10.1016/j.jos.2017.07.006. PMID: 28784566.
4. Fardoun T., Chaste D., Oger E. et al. Predictive factors of hemorrhagic complications after partial nephrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(1):85–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.11.006. PMID: 24268762.
5. Goodnough L.T. Blood management: transfusion medicine comes of age. *Lancet* 2013;381(9880):1791–2. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)60673-X. PMID: 23706789.
6. Resar L.M., Frank S.M. Bloodless medicine: what to do when you can’t transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):553–8. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.553. PMID: 25696910.
7. Elemetry M., Seghatchian J., Stakiw J. et al. Transfusion challenges in hematology oncology and hematopoietic stem cell transplant – literature review and local experience. *Transfus Apher Sci* 2017;56(3):317–21. DOI: 10.1016/j.transci.2017.05.022. PMID: 28642120.
8. Resar L.M., Wick E.C., Almasri T.N. et al. Bloodless medicine: current strategies and emerging treatment paradigms. *Transfusion* 2016;56(10):2637–47. DOI: 10.1111/trf.13736. PMID: 27473810.
9. Wang C., Han J., Xiao L., et al. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2015;9(1):120–9. DOI: 10.1007/s12072-014-9594-9. PMID: 25788386.
10. Ida K.K., Otsuki D.A., Sasaki A.T. et al. Effects of terlipressin as early treatment for protection of brain in a model of haemorrhagic shock. *Crit Care* 2015; 19:107. DOI: 10.1186/s13054-015-0825-9. PMID: 25888229.
11. Bhutta A.Q., Garcia-Tsao G. The role of medical therapy for variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25(3):479–90. DOI: 10.1016/j.giec.2015.03.001. PMID: 26142033.
12. Chen Z., Zhou P., Lu Y., Yang C. Comparison of effect of norepinephrine and terlipressin on patients with ARDS combined with septic shock: a prospective single-blind randomized controlled trial. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2017;29(2):111–6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2017.02.004. PMID: 28625256.
13. Park K.S., Yoo K.Y. Role of vasopressin in current anesthetic practice. *Korean J Anesthesiol* 2017;70(3):245–57. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.3.245. PMID: 28580075.
14. Пылаева Н.Ю., Йовбак В.М., Жданюк Л.А. и др. Кровосберегающий эффект агонистов V₁-вазопрессиновых рецепторов при операциях на магистральных артериях нижних конечностей. Материалы XXX Международной конференции «Новые направления в лечении сосудистых больных», Сочи, 25–27 июня 2015. С. 506–507. [Pylaeva N.Yu., Yovbak V.M., Zhdanyuk L.A. et al. The blood-saving effect of agonists of V₁-vasopressin receptors in operations on the main arteries of the lower limbs. Materials of the XXX International Conference «New Directions in the Treatment of Vascular Patients», Sochi, June 25–27, 2015. Pp. 506–507. (In Russ.)].

Статья поступила: 16.06.2017. Принята в печать: 14.09.2017.

Article received: 16.06.2017. Accepted for publication: 14.09.2017.