

І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку, м. Київ

Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на показники імунної відповіді при онкохірургічних операціях

Прогрес в імунології в останні десятиліття зумовив великий інтерес дослідників до вивчення взаємин між імунологією та гомеостазом. Такий взаємозв'язок є особливо актуальним в онкологічних пацієнтів, які підлягають оперативному лікуванню. Багатьма дослідженнями було показано, що у хворих після травми або хірургічного втручання виявляється депресія імунної системи, особливо її клітинної ланки. Хірургічна травма і стрес, викликаний операцією, є одними з головних причин імуносупресії, однак при цьому не враховується фактор анестезії та післяопераційного знеболення.

Впливу періопераційного знеболення на деякі показники клітинної ланки імунної системи у хворих на рак нирки, яким було виконано нефректомію або резекцію нирки, а також вибору оптимального анальгетика в даній клінічній ситуації була присвячена розмова із завідувачем науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку, доктором медичних наук Іваном Івановичем Лісним.

? Основною причиною смерті при онкологічній патології є розвиток метастазів або рецидив після основного лікування. При цьому одним із вирішальних чинників виступає імунний статус хворого. Охарактеризуйте, будь ласка, стан імунітету онкопацієнтів.

— Відомо, що імунна система онкологічних хворих знаходиться в стані супресії внаслідок основного захворювання, психологічного стресу, хіміо- і променевої терапії, а також безпосередньо хірургічного втручання. Видалення первинної пухлини неминує веде до дисемінації пухлинних клітин по кровоносних і лімфатичних судинах. Тяжка дерегуляція функцій імунної системи може призводити до виникнення післяопераційних ускладнень, у т. ч. порушення загоєння рани і розвитку інфекцій.

Періопераційні фактори, такі як хірургічна травма, біль, анестезія, гіпоксія, гіпотензія, гіпотермія, гіперглікемія та гемотрансфузія, чинять істотну негативну дію на імунну систему прооперованих хворих. Вони впливають в першу чергу на клітинну імунну відповідь, пригнічуючи активність натуральних кілерних клітин (НК-клітин) і цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ), які є важливими ефекторами в протипухлинному імунітеті. Ці фактори можуть сприяти пригніченню міграції лімфоцитів, викликати апоптоз клітин імунної системи, а також індукувати супресорні імунні клітини, такі як CD4⁺ регуляторні Т-клітини, пухлиноасоційовані макрофаги (TAMs) і супресорні клітини миелоїдного походження (MDSCs), які сприяють виникненню рецидиву й метастазуванню пухлини після операції.

? Вплив анальгетиків на розвиток імуносупресії в періопераційному періоді у хворих онкологічного профілю є об'єктом активних дискусій. Якою є ваша позиція з цього приводу?

— Багато опіоїдних анальгетиків, у т.ч. морфін, можуть забезпечувати хорошу анальгезію, але при цьому мають низку побічних ефектів, включаючи імуносупресію. Збереження функції одного з основних ефекторів протипухлинного захисту — НК-клітин — при використанні анальгетиків може мати принципове значення в періопераційному знеболенні в онкологічних хворих. Виражене пригнічення функціональної активності НК-клітин в періопераційному періоді може значно порушувати механізми протипухлинного захисту. У ході досліджень

було виявлено значну кореляційну залежність між активністю НК-клітин в післяопераційному періоді та прогнозом розвитку метастазів. Так, вченими було показано, що у тварин із пухлиною при використанні фентанілу значно погіршувалася функція НК-клітин і збільшувалася кількість метастазів у легенях порівняно із застосуванням кетаміну й клонідину. Схожі результати, що свідчать про негативний вплив опіоїдних анальгетиків на функції НК-клітин, були отримані при порівнянні ефективності застосування морфіну та трамадолу у хворих на рак тіла матки.

? Чи існує альтернатива опіоїдам у періопераційному знеболенні онкологічних хворих?

— Останнім часом як альтернатива опіоїдним анальгетикам привертають увагу нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Їх застосування може знижувати ризик розвитку пухлини за рахунок гальмування активності циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2) — ензиму, який відповідає за синтез різних простагландинів. Встановлено, що простагландини, зокрема простагландин E2, відіграють ключову роль у прискоренні проліферації пухлинної тканини, а також залучені до розвитку пухлиноасоційованої імуносупресії. Низкою досліджень доведено, що НПЗП також мають здатність посилювати апоптоз пухлинних клітин і гальмувати ангіогенез.

Дослідження на тваринах переконливо показали, що інгібітори ЦОГ проявляють антиметастатичний і антипроліферативний ефекти, знижують лімфоангіогенез та міграцію ракових клітин, індукують зупинку розвитку клітинного циклу і запобігають включенню стромальних клітин, необхідних для росту пухлини. У численних моделях на мишах було продемонстровано, що інгібітори ЦОГ-2 послаблюють місцевий і метастатичний ріст ракової пухлини, викликаний стимуляцією хірургічної травми. Цікаво, що тотальна внутрішньовенна анестезія із пропофолом показала менш виражений імунодепресивний ефект порівняно з інгаляційними анестетиками — вірогідно, внаслідок того, що у пропофолу виявлені ЦОГ-інгібіторні властивості.

? Які представники групи НПЗП є пріоритетними для післяопераційного знеболення в онкологічних пацієнтів із початково скомпрометованим імунним статусом?

— Відповідь на це питання була отримана в ході дослідження, проведеного науково-дослідним відділенням анестезіології та інтенсивної терапії спільно з науково-дослідним відділенням пластичної та реконструктивної онкоурології, на базі науково-дослідної лабораторії експериментальної онкології Національного інституту раку впродовж 2013-2014 рр. Мета нашого дослідження полягала у вивченні впливу періопераційного знеболення із включенням двох найбільш часто використовуваних

анальгетиків — декскетпрофену (неселективний НПЗП) і парекоксибу натрію (селективний інгібітор ЦОГ-2) — на деякі показники клітинної ланки імунної системи у хворих, прооперованих із приводу раку нирки.

У дослідження було включено 42 хворих на нирково-клітинний рак, яким була виконана нефректомія або резекція нирки. Пацієнти були розподілені на дві групи. До групи декскетпрофену (n=21) було включено осіб, у яких для премедикації ввечері та вранці вводився декскетпрофен (Дексалгін, Berlin-Chemie) у дозі 50 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Для післяопераційного знеболювання продовжували застосовувати декскетпрофен у дозі 50 мг внутрішньовенно 3 рази на добу. Хірургічне втручання виконувалося в умовах загальної інгаляційної анестезії севораном за методикою низького потоку. Анестезія була доповнена епідуральною анальгезією нарпіном 0,2%.

До групи парекоксибу натрію (n=21) було включено пацієнтів, у яких для премедикації ввечері та вранці вводився парекоксиб натрію в дозі 40 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Анестезія була проведена за вищеописаною методикою. Для післяопераційного знеболювання продовжували застосовувати парекоксиб натрію в дозі 40 мг внутрішньовенно 2 рази на добу.

За основними клінічними критеріями, обсягом операції, гендерною та віковою ознаками групи учасників були репрезентативними.

Наші дослідження були спрямовані на вивчення впливу періопераційного знеболювання декскетпрофеном і парекоксибом натрію на стан клітинної ланки імунної системи у хворих на рак нирки. Зокрема, оцінювали вплив препаратів на кількісні показники субпопуляційного складу та цитотоксичну активність лімфоцитів периферичної крові прооперованих хворих: CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (ЦТЛ), CD16⁺ (НК-клітини). Одним із наших завдань було встановити зміни вищезазначених показників імунної системи після введення анальгетиків, тобто ще до початку хірургічного втручання.

? Чому саме ці показники імунної системи були досліджені?

— Т-клітини становлять більшу (70-80%) частку лімфоцитів периферичної крові, здійснюють і регуляторні, й ефекторні функції. CD4⁺ Т-лімфоцити (Т-хелпери) беруть участь у регуляції імунної відповіді. Цитотоксичні CD8⁺ Т-лімфоцити, у свою чергу, здатні розпізнавати антигени в комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС-I) і здійснюють кілінг трансформованих клітин, будучи основними ефекторами специфічної протипухлинної імунної відповіді.

Натепер НК-клітини розглядають як окремий клас лімфоцитів, які є одними з основних компонентів вродженого



І.І. Лісний

клітинного імунітету. Їхня функція в імунній системі — виявляти й знищувати чужорідні або видозмінені клітини, у т. ч. пухлинні з низьким рівнем експресії молекул МНС-I на своїй поверхні, що робить їх недоступними для дії ЦТЛ.

? Які результати ви отримали стосовно впливу різних представників НПЗП на стан імунної системи онкохворих?

— У нашому дослідженні було встановлено, що на фоні застосування декскетпрофену спостерігався незначний його вплив на кількість і функціональну активність НК-клітин порівняно з його використанням через добу потому. Так, після введення декскетпрофену ще до початку оперативного втручання встановлено статистично значуще підвищення активності НК-клітин перед операцією — на 19%. У хворих цієї групи абсолютна кількість НК-клітин на 3-тю добу після операції практично не відрізнялася від початкового значення. Цитотоксична активність знизилася незначучо й становила 24,2±8,0%. На наступних етапах фіксувалося незначуще зниження цього показника — до 19,4±10%. При порівнянні змін імунологічних параметрів у групі парекоксибу між етапами дослідження не було виявлено статистично значущих відмінностей. Подібні зміни спостерігалися й при дослідженні CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺ лімфоцитів у периферичній крові. З перерахованих маркерів у хворих у групі парекоксибу натрію виявлено чітку тенденцію, що проявлялася в підвищенні цих маркерів безпосередньо перед операцією на 12-34%. Такий ефект зберігався до закінчення операції. Після введення парекоксибу натрію виявлено зменшення кількості CD4⁺ і зниження цитотоксичної активності лімфоцитів у периферичній крові.

Таким чином, при порівнянні впливу двох видів анальгетиків для післяопераційного знеболювання після резекції нирки — декскетпрофену (Дексалгін) та парекоксибу натрію — на деякі показники, що характеризують стан імунної системи, було встановлено, що обидва ці препарати проявляють імунозберігаючий ефект у періопераційному періоді. Однак при введенні Дексалгіну післяопераційна імуносупресія носила менш виражений характер, ніж при використанні парекоксибу, що проявлялося більшою кількістю НК-клітин і більш високим рівнем їх цитотоксичної активності.

З огляду на те, що клітинна ланка імунної системи відіграє важливу роль у реалізації протипухлинної імунної відповіді, забезпечуючи загальну протипухлинну резистентність організму, видається доцільним використання Дексалгіну як альтернативи опіоїдним анальгетикам при мультимодальному підході до періопераційного знеболювання в онкохірургічних хворих.

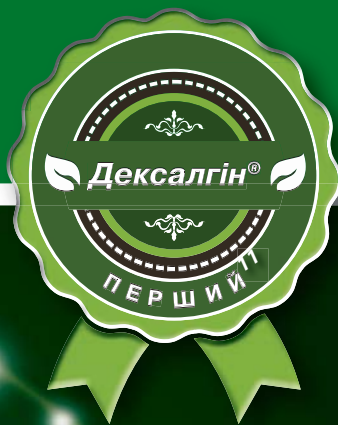
Підготувала Марина Малей

Симптоматичне лікування гострого болю

1, 2, 3, *

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА^{4, 5} та ЕФЕКТИВНА^{6, 7, 8, 9, 10}
знеболювальна дія



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані явища препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати щонайменше за 30 хв до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістис енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 30.05.2019 №1212. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістис енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу; 1 однократний пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза, яку застосовують дорослим, становить 25 мг з інтервалом 8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна зменшити за рахунок застосування найменшої ефективної дози впродовж мінімального часу, необхідного для покращення стану. Перед застосуванням розчиніть весь вміст 1 пакета у склянці води та добре перемішайте для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Препарат Дексалгін® саше призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 30.05.2019 №1212. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandart», ТОВ «Моріон», 2003-2016, Year 2003-2016, M01A market). ^{**} Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ^{**} Пациєнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 30.05.2019 №1212, Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

