

Современные тенденции периоперационного обезболивания в онкохирургии

Периоперационная анальгезия в онкохирургии имеет некоторые важные особенности, связанные с влиянием хирургического стресса и анальгетиков на опухолевый процесс. О том, как минимизировать неблагоприятные последствия, участникам научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии» (7-8 мая, г. Запорожье) рассказал заведующий отделом анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака Украины, доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной.



И.И. Лесной

В начале своего выступления докладчик подчеркнул, что неадекватное лечение боли любой этиологии следует считать непрофессиональным, неэтичным и нарушающим фундаментальные права человека. В онкологии ситуация усугубляется еще и тем, что боль и, соответственно, неадекватное обезболивание являются факторами риска раковой прогрессии (Kavanagh et al., 2012; Kurosawa, 2012; Page et al., 2001). Объясняется это наблюдением негативным влиянием болевого стресса на иммунную систему с активацией роста опухоли и повышением риска метастазирования.

Важно понимать, что периоперационный период является проангиогенным состоянием, при котором в крови отмечается значительное повышение концентрации факторов роста опухоли (включая сосудистый эндотелиальный фактор роста), которое способствует прогрессии минимального остаточного заболевания. Кроме того, в периоперационном периоде наблюдается индуцированная хирургическим стрессом иммуносупрессия, что может стать причиной рецидива даже после успешного удаления первичной опухоли.

Если же в послеоперационном периоде имеет место выраженный болевой синдром, ситуация усугубляется еще больше. Активация симпатической нервной системы, сопровождающая болевой синдром, может увеличивать количество натуральных киллеров (НК), однако при этом угнетает их функцию (снижает цитотоксическую активность). Докладчик напомнил, что НК представляют собой одно из звеньев первичной линии защиты от раковых клеток, способных спонтанно распознавать и лизировать опухолевые клетки. Поэтому влияние тех или иных факторов на НК, безусловно, должно быть в фокусе внимания онкологов и хирургов.

Таким образом, к общехирургическим задачам послеоперационной анальгезии (повышению качества жизни больного, ускорению мобилизации и

реабилитации, профилактике ассоциированных с болью осложнений и др.) в онкохирургии добавляется еще одна важная цель – уменьшение выраженности периоперационной иммуносупрессии со снижением риска прогрессирования и метастазирования опухоли.

Современным подходом к купированию послеоперационной боли, в том числе в онкохирургии, является мультимодальная анальгезия с включением разных классов обезболивающих средств – опиоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), местных анестетиков, парацетамола и ряда вспомогательных средств (α_2 -агонистов, мелатонина, дексаметазона, прегабалина, внутривенных анестетиков и др.).

Выбор схемы послеоперационной анальгезии определяется в первую очередь ожидаемой или имеющейся интенсивностью боли. Так, согласно рекомендациям PROSPECT послеоперационная анальгезия осуществляется по такому алгоритму:

– ожидается интенсивность боли ≥ 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ): сильный опиат в виде внутривенной контролируемой пациентом анальгезии в комбинации с ингибитором ЦОГ-2/НПВП (например, Дексалгин) или в сочетании с эпидуральной анальгезией;

– ожидается интенсивность боли от 30 до 50 мм по ВАШ: ингибитор ЦОГ-2/НПВП (например, Дексалгин) + парацетамол +/- слабый опиат;

– ожидается интенсивность боли < 30 мм по ВАШ: ингибитор ЦОГ-2/НПВП (например, Дексалгин) + парацетамол +/- слабый опиат.

Докладчик подчеркнул, что согласно принципам мультимодальной анальгезии применение НПВП не исключает одновременного назначения внутривенного парацетамола и наоборот, поскольку эти препараты обладают разным механизмом действия и влияют на различные звенья болевого каскада. Применение препаратов разных классов в рамках

стратегии мультимодальной анальгезии позволяет повысить ее эффективность благодаря многофакторному воздействию на ноцицептивную систему и минимизировать риски за счет снижения доз каждого из компонентов схемы.

Одной из основных целей внедрения мультимодальной анальгезии в хирургическую практику было сокращение применения опиатов. Эти анальгетики обладают мощным обезболивающим действием, но в то же время ассоциируются со значительным количеством побочных эффектов: угнетением дыхания, избыточной седацией, тошнотой и рвотой, угнетением перистальтики, задержкой мочи, кожным зудом, гипотензией, развитием зависимости и т.д. Мультимодальная анальгезия позволяет сократить дозу опиатов, а в ряде случаев и вовсе отказаться от их применения.

В онкохирургии с опиоидными анальгетиками связана еще одна проблема – усиление опухолевого роста посредством иммуносупрессии и активации ангиогенеза.

Установлено, что опиаты способны угнетать клеточный и гуморальный иммунитет, снижая продукцию иммуностимулирующих цитокинов, фагоцитарную активность, продукцию антител, активность НК (Vallejo et al., 2004).

Чтобы проверить гипотезу о негативном влиянии опиоидов на иммунную систему И.И. Лесной с коллегами отделения анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака провели исследование, в котором изучили влияние декскетопрофена (НПВП) и омнопона (опиоидный анальгетик, содержащий 5 алкалоидов опия – морфин, наркотин, кодеин, папаверин и тебаин) на некоторые показатели, характеризующие состояние клеточного звена иммунитета при периоперационном обезболивании в онкохирургии. В исследование включали пациентов, перенесших резекцию почки или нефрэктомии, которых разделили на две

группы. Больные первой группы получали в премедикацию омнопон 20 мг за 12 часов до операции, непосредственно перед вмешательством и в послеоперационном периоде для обезболивания. Вторая группа получала Дексалгин 50 мг за 24 часа до операции, непосредственно перед операцией и в послеоперационном периоде. За 24 часа до операции, перед операцией и по ее завершении, а также через 3 сут после вмешательства оценивали такие параметры: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксическая активность лимфоцитов), CD16 (НК), внутриклеточное содержание интерферона- γ (IFN- γ) в Т-лимфоцитах. Проанализировав полученные результаты, авторы отметили более выраженные нарушения иммунной системы в группе омнопона по сравнению с группой Дексалгина. Наиболее заметной была разница по уровню IFN- γ в Т-лимфоцитах и цитотоксической активности НК (рис. 1).

Таким образом, проведенное исследование подтвердило негативное влияние опиоидов на иммунную систему у пациентов онкохирургического профиля. Но неблагоприятные эффекты опиатов не ограничиваются только иммуносупрессией. Имеются данные, указывающие на способность морфина усиливать опухолевый ангиогенез (Gupta et al., 2002).

Есть основания полагать, что стимулирующее влияние морфина на опухолевый рост опосредовано в первую очередь μ -опиоидными рецепторами (μ ОР), сильным агонистом которых он является. Связь между μ ОР и раковой прогрессией является в настоящее время предметом активного изучения. Установлено, что при немелкоклеточном раке легких экспрессия μ ОР увеличена более чем в 5 раз. По данным экспериментальных исследований, раковые клетки карциномы Льюиса не формируют опухоль при введении мышам, у которых нет μ ОР. Гиперэкспрессия μ ОР усиливает рост и метастазирование в опухолевых ксенотрансплантах у мышей. Есть

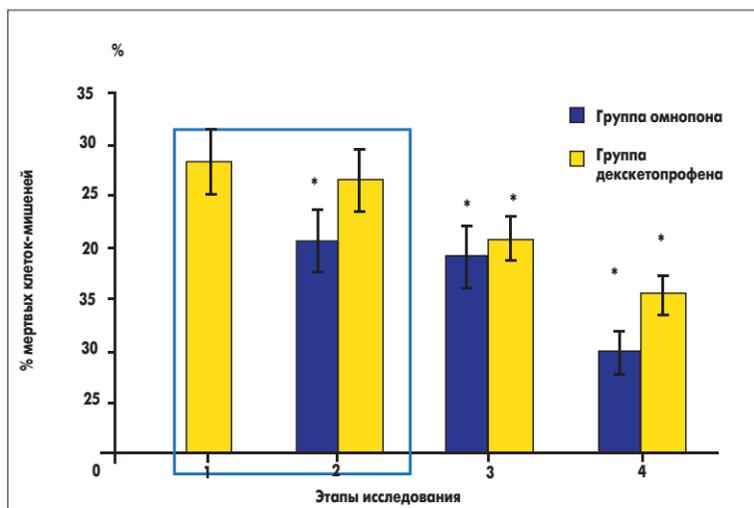


Рис. 1. Цитотоксическая активность НК-клеток

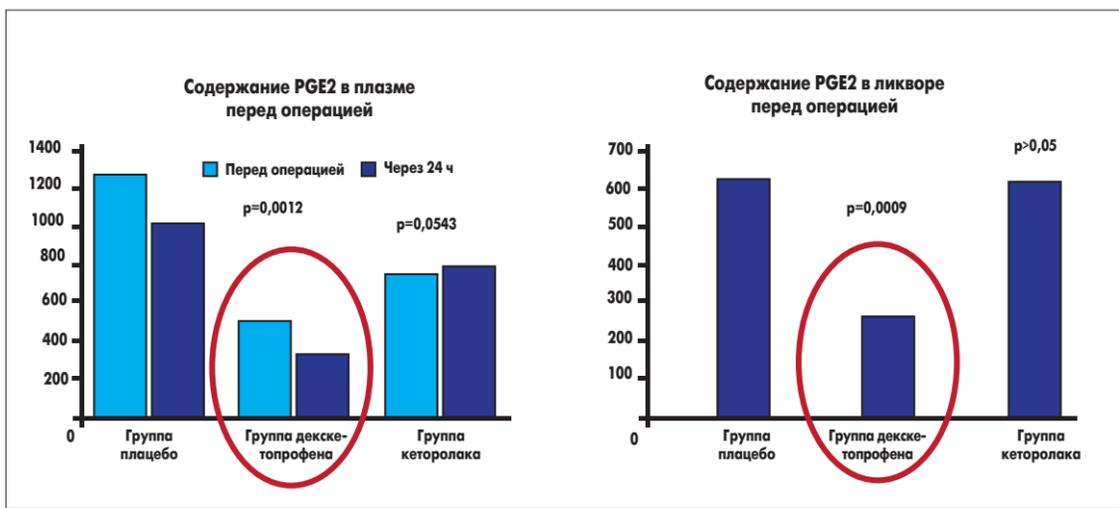


Рис. 2. Влияние декскетопрофена и кеторолака на уровень простагландина E2 в сыворотке крови и ликворе

данні о том, що μ ОР можуть регулювати ріст рака і метастазування при відсутності екзогенних опіоїдів (Lennon et al., 2014). Помімо морфіна сильними агоністами μ ОР являються також героїн, метадон, фентаніл.

Ще одним негативним ефектом опіоїдів, яким має особу значимість в онкології, є порушення бар'єрної функції ендотеліа (Le Guelte et al., 2011). Опухольові клітини, вивільнювані в час операції, проникають через ендотеліальний бар'єр, що також може сприяти метастазуванню.

К сожалению, негативное влияние опіоїдів показано не тільки в експериментальних роботах і клінічних дослідженнях, але і в відношенні результатів лікування, то є частоти рецидивів і виживаємості онкобольних.

Так, наприклад, в дослідженні Forget і соавт. (2011) з участю пацієнтів з раком простати безрецидивна виживаємость в групі, в якій застосовували суфентаніл, була значно нижче, ніж в групі, в якій не застосовували суфентаніл. По даним Іноше і соавт., середня канцерспецифічна виживаємость у пацієнтів з колоректальним раком в групі опіоїдів складала 796 днів, а в групі, в якій їх не застосовували, – 940 днів ($p < 0,0001$). При використанні мультимодальної анальгезії з включенням опіоїдів канцерспецифічна виживаємость також була менше, ніж при мультимодальному обезболюванні без них – 1140 і 1556 днів відповідно.

Как уже было отмечено, основным путем решения проблемы періопераційної імуносупресії в онкохірургії є мультимодальний підхід к анальгезії. Назначення НПВП (наприклад, Дексалгіна), парацетамола і допоміжних засобів при легкій і середній болю дозволяє повністю відмовитися від опіоїдів, а при інтенсивній болю – суттєво скоротити їх дозу.

Поскольку негативні ефекти опіоїдів при онкопатології – дозозалежні, зниження їх дози також є ефективним кроком. Ряд досліджень чітко показують, що додавання к опіоїдам НПВП або інгібіторів ЦОГ-2 дозволяє зменшити не тільки індукційне морфіном посилення ангиогенезу і рісту опухолі, але і частоту метастазування і смертність (Faroqui et al., 2007; Forget et al., 2010).

Ще одним можливим рішенням проблеми може бути застосування так званих агоністів (метилналтрексона) або агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів (метилналтрексона, налбуфіна), які, являючись потужними антагоністами μ ОР, по ряду своїх властивостей суттєво відрізняються від морфіна. Так, по даним ще однієї роботи І.І. Лесного і соавт., дизайн якої був дуже схожий на вищезгадане дослідження, налбуфін в значно меншій ступені впливає на імунну систему, ніж омнопон.

Немало даних про відмінності агоністів опіоїдних рецепторів і морфіна є і в зарубіжній літературі. Так, Singleton і соавт. (2007) встановили, що метилналтрексон відновлює бар'єрну функцію ендотеліа, порушену морфіном, і тому потенційно може знизити ризик метастазування. Mathew і соавт.

(2011) показали, що застосування метилналтрексона може затримувати ріст опухолі і розвиток метастазів при карциномі Льюїса. Lennon і соавт. (2014) дійшли к висновку, що метилналтрексон дозозалежно затримує проліферацію, викликану епідермальним фактором рісту, а також міграцію клітин рака легкого людини.

Зниження індукційної оперативної втручання і опіоїдами імуносупресії дозволяє ще один сучасний підхід к періопераційному обезболюванню, отримавши назву попереджувальної анальгезії. Її суть полягає в застосуванні анальгетиків ще до операції для придушення найранніх етапів болювального каскаду. С цією метою звичайно застосовують НПВП. Вони інгібують утворення провоспалительних медіаторів, зокрема простагландинів, в зоні хірургічного втручання з наступним зменшенням болювальної імпульсації. Як виявилось пізніше, простагландин Е2 є одним з медіаторів, що сприяють виживанню опухолі (O'Riain et al., 2005). По тому застосування НПВП як попереджувальної анальгезії може не тільки сприяти зменшенню вираженості болювального синдрому в наступному, але і протидіяти активності рісту опухолі.

І.І. Лесного привів дані ще одного власного дослідження, проведеного в Національному інституті рака, де він показав, що застосування Дексалгіна як попереджувальної анальгезії дозволяє знизити дозу опіоїдів на 60%, значно зменшити вираженість болю по ВАШ, а також скоротити тривалість болювального синдрому на добу порівняно з плацебо. В групі кеторолака ефективність анальгезії була приблизно порівнянимою з декскетопрофеном, в той час як концентрація простагландину Е2 в крові і лікворі в групі Дексалгіна знизилась значно більше порівняно не тільки з групою плацебо, але і з групою кеторолака. Це дозволяє передбачити більш виражений протекторний ефект декскетопрофену в відношенні опухольової прогресії (рис. 2).

Ще одним методом, що дозволяє знизити періопераційну імуносупресію, ризик метастазування і прогресування опухолі, є застосування регіонарної анестезії, зокрема всієї епідуральної, як в час операції (самостійно або в комбінації з загальною анестезією), так і в післяопераційному періоді (Wada et al., 2007; Biki et al., 2008; Gottschalk et al., 2010 і др.).

Подводя итоги, докладчик отметил, что проблема адекватного обезболювання є дуже актуальною для онкохірургії. К задачам і проблемам, характерним для онкохірургічної практики, додаються специфічні аспекти, зокрема вплив болювального стресу і μ -опіоїдних анальгетиків на прогресування опухолі і її метастазування. С цією метою необхідно суворо дотримуватися принципів мультимодальної і попереджувальної анальгезії з скороченням застосування опіоїдних анальгетиків. Для цього опіоїди слід комбінувати з НПВП (наприклад, з Дексалгіном) і/або замінити їх на агоністи-антагоністи опіоїдних рецепторів, а також більш широко застосувати регіонарну анестезію, що дозволить мінімізувати періопераційну імуносупресію.

Підготував **Вячеслав Килимчук**



Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцівський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовий**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєнічкова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 16471-4943Р від 16.03.2010 р. Передплатний індекс 49561
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
ШЕФ-РЕДАКТОР	В'ячеслав Килимчук	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Антон Вовчек	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул Анна Аксьонова	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Підписано до друку 8.06.2015 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Максим Маліков Ірина Лесько Наталія Дехтяр Олександр Воробійов	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Головка Зоя Маймескул Мирoslava Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	