Донецкий национальный медицинский университет
Министерства здравоохранения Украины
Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии

Мультимодальная опиоид-лимитирующая анестезия как современный тренд обезболивания в онкохирургии

доктор медицинских наук, профессор
НЕСТЕРЕНКО АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ
(Краматорск)

Британско-Украинский симпозиум (БУС–11)
«Инновационные технологии и методики в анестезиологии и интенсивной терапии»
18 апреля 2019 года, Киев

К ключевым компонентам анестезиологического менеджмента в онкохирургии относят:

предупреждение послеоперационной гипералгезии и хронизации острой послеоперационной боли.

К ключевым компонентам анестезиологического менеджмента в онкохирургии относят:
предупреждение периоперационного иммунного дистресса - иммуносупрессии, приводящей в послеоперационный период не только к развитию гнойно-септических осложнений, но и к метастазированию и прогрессированию онкологического заболевания.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГИПЕРАЛГЕЗИИ И ХРОНИЗАЦИИ ОСТРОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ОПИОИДНАЯ ГИПЕРАЛГЕЗИЯ

- **По мнению проф. Е.Д.Чумаченко (2018) анестезиологи применяют в своей повседневной практике группу медикаментов (опиоиды), которые способны вызывать глубокую послеоперационную гипералгезию и хронизацию острой послеоперационной боли. Этот факт заставил пересмотреть догму о необходимости обязательного периоперационного применения опиоидов!!!**
- **Вероятность развития гипералгезии определяется общей дозой опиоидов, которую получил пациент (кумуляция), а не скоростью и длительностью их введения.**

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ОПИОИДНАЯ ГИПЕРАЛГЕЗИЯ

Предупредить развитие гипералгезии позволяет:

- **использование эпидуральной аналгезии (даже ограниченной только периоперационным периодом);**
- **профилактика гипералгезии и остаточной боли;**
- **снижение общего воспалительного ответа на хирургическую травму;**
- **периферическая локо-регионарная анестезия, как проводниковая, так и с помощью инфильтрации местными анестетиками.**

Лонгокаин

ЮРІЯ·ФАРМ

Достижение этой цели возможно за счет использования альтернативных рецепторных сайтов, участвующих в восприятии и модуляции боли.

В этой инфографике мы рассматриваем рецепторы, которые были идентифицированы как потенциально полезные для лечения боли и обращаем внимание на существующие и потенциально эффективные препараты, которые действуют на эти типы рецепторов.

опиаты

Mu
- Morphine
- Fentanyl
- Methadone

Kappa
- Bremazocine

Delta
- DADL

Nociceptin

клонидин
дексмедетомидин

- Clonidine
- Dexmedetomidine

OPIATE

ALPHA-2

PURINE

- Duloxetine

лидокаин
бупивакаинин

кетамин

ION CHANNELS

GLUTAMATE

Na^+
- Lidocaine
- Bupivacaine

K^+
- Zerumbone

Ca^{2+}
- Ziconotide
- Verapamil

NMDA
- Ketamine
- Ifenprodil

AMPA
- Tezampanil

Metabotropic

верапамил

габапентин

GABA

CANNABINOID

GABA - A
- Midazolam
- Propofol
- Phenobarbital

GABA - B
- Baclofen
- Lioresal

CB - 1 / CB - 2
- Eslicarbazepine

прегабалин

Ограничения монотерапии боли μ-опиоидами стали очевидными. Это делает особо актуальным разработку и поиск эффективных альтернатив и адъювантов для лечения боли.

В идеале эти лекарства могут быть очень эффективными, с ограниченными побочными эффектами и небольшим потенциалом развития зависимости.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ОПИОИДНАЯ ГИПЕРАЛГЕЗИЯ

Уменьшить общую дозу опиоидов позволяют опиоидсберегающие средства-антигипералгетики.

Это: ацетаминофен/парацетамол, нефопам, нестероидные противовоспалительные препараты, габапентиноиды, дексаметазон, трамадол, клонидин, дексмедетомидин. Малые дозы кетамина. Внутривенные инфузии лидокаина.

Доказательств относительно преимуществ сочетанного применения нескольких антигипералгетиков не имеется.

Инфулган®
(парацетамол)
ЮРІЯ·ФАРМ

Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]
ISSN: 1584-9341

2015

Volume 10, Issue 4, № 3, P. 257-261.

Review Article

Intravenous Acetaminophen: Assessment of Medication Utilization Evaluation Data in Peri-operative Pain Management

Mark A Malesker[1], Anne L Bruckner[1], Brian Loggie[2] and Daniel E Hilleman[1]*

[1]*Creighton University School of Pharmacy and Health Professions Omaha, Nebraska, USA*
[2]*Creighton University School of Medicine Omaha, Nebraska, USA*

Table I: FDA approved dosing of IV acetaminophen [1]

Age Group	Dosing given every 4 hours	Dosing given every 6 hours	Maximum single dose	Maximal total daily dose of acetaminophen (by any routes)
Adults and adolescents (13 yrs and older) weighing ≥ 50 kg	650 mg	1000 mg	1000 mg	4000 mg in 24 hours
Adults and adolescents (13 yrs and older) weighing < 50 kg	12.5 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg (up to 750 mg)	75 mg/kg in 24 hours (up to 3750 mg)

Ацетаминофен/парацетамол для внутривенного введения - эффективный анальгетик при использовании в качестве компонента переоперационной мультимодальной анальгезии - снижает потребность в опиатах и число их побочных эффектов, что позволяет сократить период послеоперационной реабилитации. **Целесообразно введение парацетамола в качестве препарата опережающей аналгезии за 20 минут до начала операции.**

Инфулган®
(парацетамол)
ЮРІЯ-ФАРМ

О.М. Нестеренко. 11-й Британо-Український Симпозіум. Київ, 2019

Мультимодальная аналгезия

American Pain Society

RESEARCH
EDUCATION
TREATMENT
ADVOCACY

PUBLISHED BY ELSEVIER

The Journal of Pain, Vol 17, No 2 (February), 2016: pp 131-157
Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com

2016 Roger Chou, Debra B. Gordon, Oscar A. de Leon-Casasola, Jack M. Rosenberg,

Guidelines on the Management of Postoperative Pain

Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council

Мультимодальная анальгезия – применение различных аналгетиков и техник, которые имеют различный механизм действия на периферическую и/или ЦНС (может также сочетаться с нефармакологическими техниками) могут обладать синергическим, аддитивным эффектом, что приводит к более высокому качеству обезболивания по сравнению с каждым препаратом в отдельности.

Ключевые составляющие мультимодальной аналгезии

Опиоидные аналгетики, в т.ч. агонист-антагонисты опиоидных рецепторов (Налбуфин)

ЮРІЯ·ФАРМ

НСПВП
Дексалгин®
(декскетопрофен)
BERLIN-CHEMIE MENARINI

Парацетамол - Инфулган®
Метамизол
ЮРІЯ·ФАРМ

Вспомогательные препараты

Альфа 2 агонисты - Дексдор, Клофелин

Регионарная анестезия/аналгезия с местными анестетиками
Лонгокаин®
ЮРІЯ·ФАРМ

Мелатонин

Дексаметазон

Прегабалин (Лирика)

В/в местные анестетики (Лидокаин)

Мю опиоидные антагонисты ???

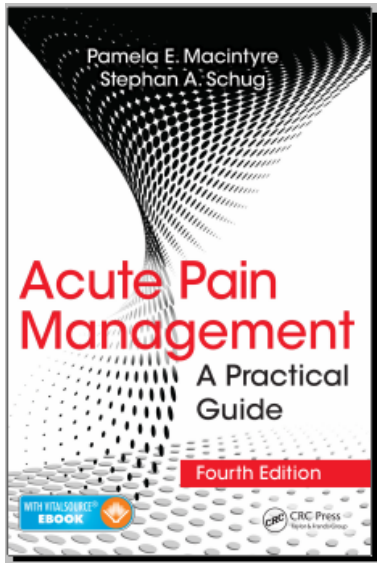
Налбуфин

Синтетический агонист-антагонист опиоидных рецепторов.
Агонист опиоидных каппа-рецепторов (анальгетический эффект)
Антагонист мю-рецепторов (отсутствие эйфории, абстиненции).
В меньшей степени угнетает ЦНС и дыхательный центр.
Не влияет на уровень АД, на давление в системе легочной артерии и ЧСС.
Предупреждает послеоперационную тошноту и рвоту.
Не вызывает зуд.
Снимает спазм сфинктера Одди.
Не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта.
Не вызывает задержку мочи.

ЮРІЯ·ФАРМ

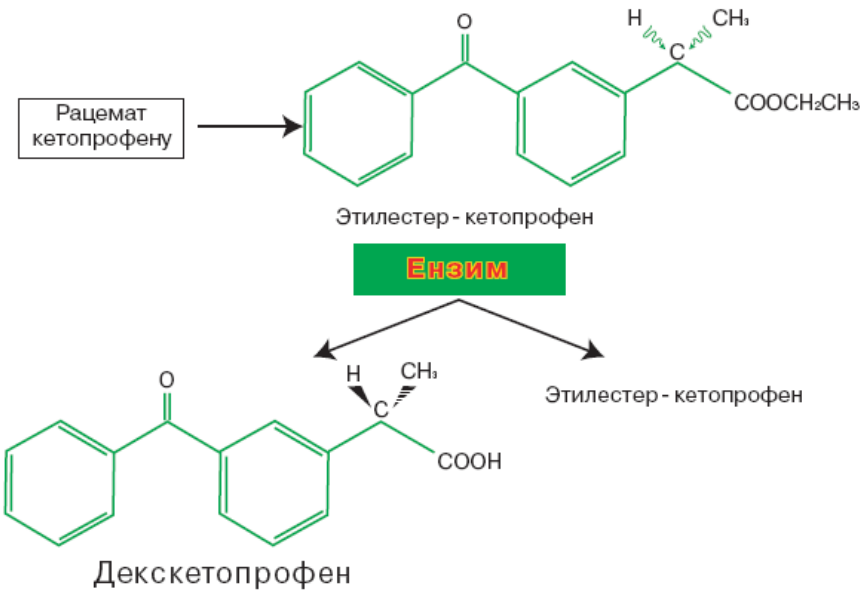
Key points for nonopioid analgesic drugs

1. Paracetamol is an effective nonopioid analgesic for acute pain with minimal adverse effects as long as correct doses are used.
2. Nonselective NSAIDs and coxibs are nonopioid analgesics of similar efficacy in acute pain.
3. Combined use of paracetamol and NSAIDs provides better pain relief than either drug alone.
4. Paracetamol and NSAIDs are useful components of multimodal analgesia.



1. **Неселективные НСПВП и коксибы – неопиоидные анальгетики одинаковой эффективности для лечения острой боли.**
2. **Комбинированное использование парацетамола и НСПВП обеспечивает лучшее обезболивание, чем каждый препарат в отдельности.**
3. **Парацетамол является эффективным неопиоидным анальгетиком для лечения острой боли с минимальными побочными эффектами в течении длительного времени в правильно выбранной дозе.**
4. **НСПВП и парацетамол – важные компоненты мультимодальной анальгезии.**

Кетопрофен – один из самых мощных анальгетиков группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), представляет собой смесь 2-х стереоизомеров



Только одна молекула обладает мощным обезболивающим и противовоспалительным эффектом –

S-(декс) кетопрофен - Декскетопрофен ингибирует циклооксигеназу в 2 раза активнее, чем кетопрофен, и в 100 раз активнее, чем левовращающий изомер кетопрофена

Дексалгин®

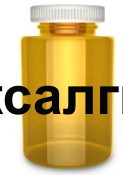
BERLIN-CHEMIE MENARINI

Предоперационное применение неопиоидных анальгетиков – нестероидых противовоспалительных препаратов периферического уровня позволяет уменьшить интенсивность ноцицептивного потока и степень периферической и центральной сенситизации ноцицептивных структур, уменьшить последствия операционной травмы, редуцировать послеоперационный болевой синдром.

Дексалгин®

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Нестероидные противовоспалительные средства уменьшают уровень продуцируемых воспалительных медиаторов в месте операционной травмы, а также блокируют синтез простагландинов, таким образом предотвращая компенсаторный ответ на операционную травму, подавляют компенсаторный ответ и агрегацию тромбоцитов.



Дексалгин®

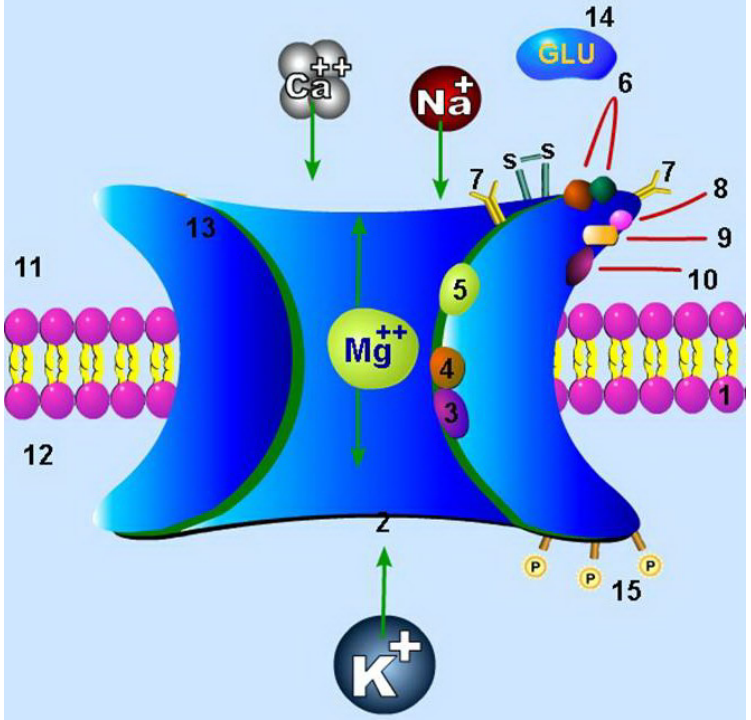
BERLIN-CHEMIE MENARINI

Высокая липофильность препарата Декскетопрофен обеспечивает его проникновение через гемато-энцефалический барьер и способность оказывать центральное действие на уровне задних столбов спинного мозга приводит к деполяризации нейронов.

Дексалгин®

BERLIN-CHEMIE MENARINI

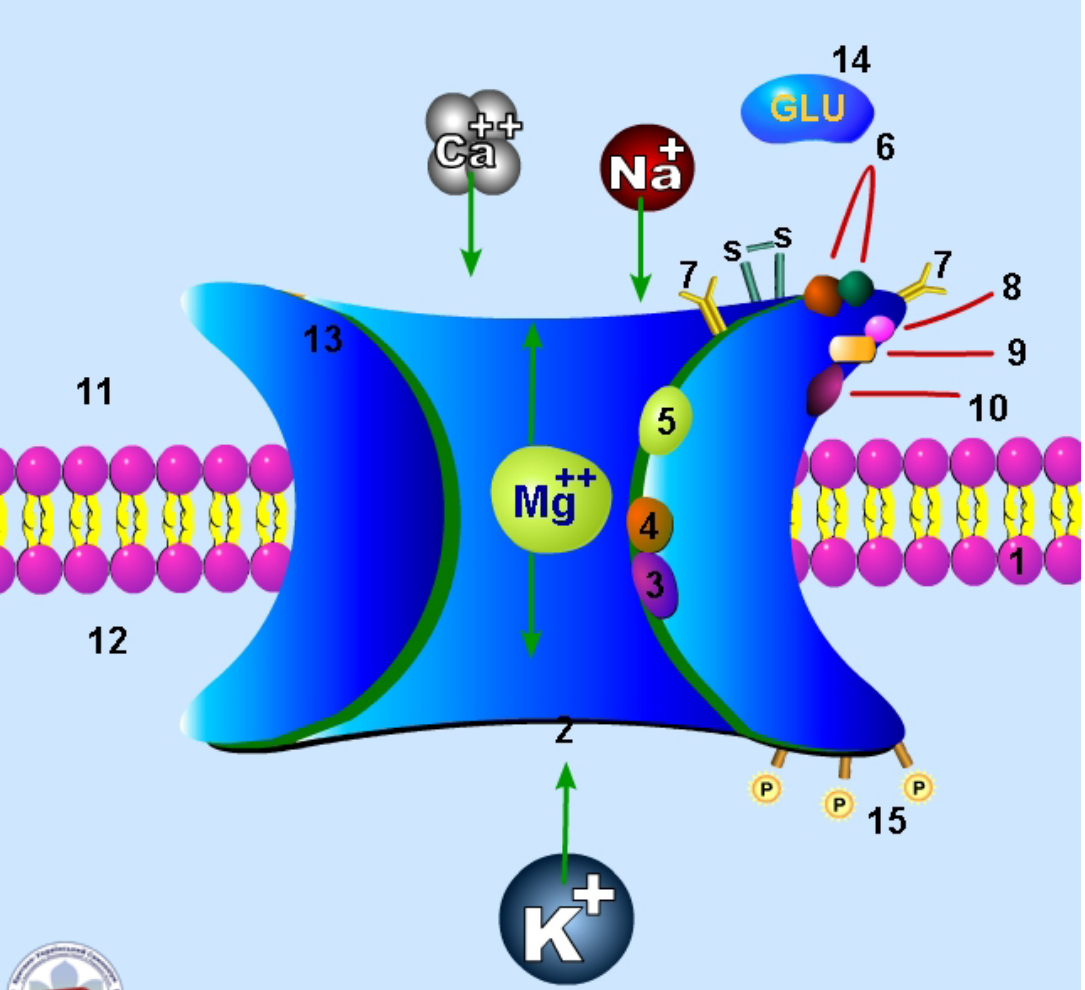
Упреждающее использование нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет в значительной мере устранить эффекты, связанные с активацией рецепторов NMDA.



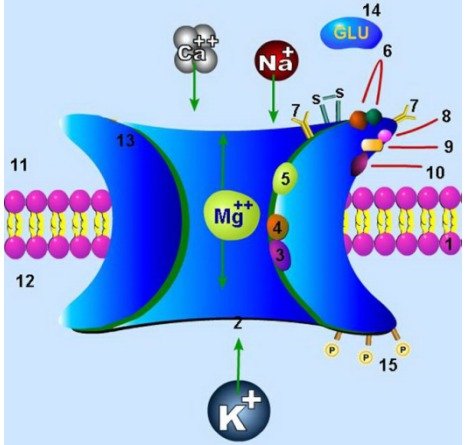
Дексалгин®

BERLIN-CHEMIE MENARINI

NMDA-рецептор (NMDAR; НМДА-рецептор) — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA).



NMDA-рецепторам отводится особая роль в регуляции нейрональной возбудимости, синаптической пластичности, а также в патогенезе эпилепсии и судорог.



Способность Декскетопрофена селективно блокировать NMDA – рецепторы, которые участвуют в модуляции болевого импульса – ингибирует образование кинуреновой кислоты – антагониста NMDA.
Прямое и быстрое действие на трансмиссию боли
Эти два механизма действия Дексалгина позволяют его использовать для проведения преанальгезии, его можно считать полноценным компонентом многокомпонентной аналгезии.
Для этого Дексалгин вводится внутривенно как компонент премедикации за 30-40 минут до операции или внутримышечно за 40-60 минут до предстоящей операции в дозе 50 мг (2 мл).

Дексалгин®

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Периоперационная мультимодальная анальгезия/ анестезия в онкохирургии

Medicine®

CLINICAL TRIAL/EXPERIMENTAL STUDY

OPEN Volume 95, Number 19, May 2016

Effects of Postoperative Pain Management on Immune Function After Laparoscopic Resection of Colorectal Cancer

A Randomized Study

So Yeon Kim, MD, PhD, Nam Kyu Kim, MD, PhD, Seung Hyuk Baik, MD, PhD, Byung Soh Min, MD, PhD, Hyuk Hur, MD, Jinae Lee, PhD, Hyun-young Noh, MD, Jong Ho Lee, PhD, and Bon-Neyo Koo, MD, PhD

World J Oncol. 2017;8(3):63-70

Review World J Oncol. 2017;8(3):63-70

The Effects of Anesthetics on Recurrence and Metastasis of Cancer, and Clinical Implications

Wenjing Yang[a, b], Jun Cai[b], Catherine Zabkiewicz[b], Huiming Zhang[c], Fiona Ruge[b], Wen G. Jiang[b, d]

FULL PAPER

BJC

British Journal of Cancer (2014) 111, 866–873 | doi: 10.1038/bjc.2014.384

Keywords: opioids; morphine; neoplasms; immunity; NK cells; T cells

2014

Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review

J W Boland*,[1], K McWilliams[2], S H Ahmedzai[3] and A G Pockley[4]

REVIEW Journal of Translational Medicine (2018) 16:8 Open Access

Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence

*Ryungsa Kim

2018

В настоящее время доступные доклинические исследования показывают, что иммуносупрессия, вызванная анестезией, может способствовать рецидиву рака у пациентов с определенными видами рака. Летучие анестетики, морфин или синтетические опиоиды производят разнообразные эффекты на раковые клетки, которые зависят от дозы, продолжительности и сроков использования.

*Breast Surgery, Hiroshima Mark Clinic, 1-4-3F, 2-chome, Ohte-machi, Naka-ku, Hiroshima, Japan

REVIEW Journal of Translational Medicine (2018) 16:8 Open Access

Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence

2018

Table 2 Effect of anesthetic agent on immune function

Agent	Experimental data NK cell numbers (activity)	T-lymphocyte
Intravenous		
Ketamine	Decrease [34, 35, 66]	Apoptosis [36]
Thiopental	Decrease [66]	Protection of apoptosis [38]
Midazolam		No effect on CTL [41]
Volatile anesthetics		
Halothane	Decrease [45, 66]	
Sevoflurane	Decrease [49]	Apoptosis [47] /Decrease [49]
Isoflurane	Attenuation [45]	Apoptosis [47]
Opioids		
Morphine	Suppression [52]	Suppressive effect on Th-cell differentiation [53]
Fentanyl	Decrease [34, 55]	Increase in Tregs [56]
Sufentanil	Decrease [55]	Increase in Tregs [56]
Alfentanil	Decrease [52]	Decease in proliferation [58]
Remifentanil	Decrease [58]	
COX-2 inhibitor	Attenuation of NK cytotoxicity reduction using combined β-adrenergic antagonism [31]	Promotes CTL immune response [61]
β-adrenergic antagonist		Reduced number of and suppressive function of MDSC [62]
Local anesthetics		
Lidocaine	Increase [64]	

REVIEW Journal of Translational Medicine (2018) 16:8 Open Access

Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence

*Ryungsa Kim

2018

Локо-региональная анестезия и анестезия пропофолом способны уменьшить хирургический стресс, периоперационную иммуносупрессию и ангиогенез по сравнению с общей анестезией летучими анестетиками и опиоидами.

Причинно-следственную связь между анестетиками, иммунной функцией, выживаемостью и пролонгацией онкологического заболевания еще предстоит выяснить в ходе продолжающихся проспективных рандомизированных клинических исследований, которые должны будут дать более определенную информацию о влиянии анестезии на рецидив рака после операции.

*Breast Surgery, Hiroshima Mark Clinic, 1-4-3F, 2-chome, Ohte-machi, Naka-ku, Hiroshima, Japan

У ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова" НАМН України розроблено та впроваджено новий «Спосіб знеболення хворого після езофагектомії», який захищений патентом України на корисну модель № 116693UA МПК A61B 17/00, № u 201700153 (2017). Цей спосіб комбінованого післяопераційного знеболення (паравертебральний блок та епідуральна торакальна анестезія) у порівнянні з виключно епідуральною анестезією є більш ефективним і має найменшу кількість післяопераційних ускладнень, що доведено клінічними дослідженнями.

Усенко О.Ю., Сидюк А.В., Мазур А.П., Сидюк О.Є. Патент на корисну модель № 116693 Україна, МПК (2017) A61B 17/00. Спосіб знеболення хворого після езофагектомії; власник Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМНУ. № u 201700153; заявлено 04.01.2017; опубліковано 25.05.2017; Бюл. №10

ЛОКО-РЕГИОНАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

Локо-региональная анестезия является методом выбора в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода. Рак пищевода занимает шестое место среди смертей вследствие рака. Единственный метод радикального лечения этого заболевания – эзофагоэктомия, которую выполняют торакоабдоминальным доступом – одним из наиболее травматичных в современной онкохирургии. Комбинированное послеоперационного обезболивание – пара-вертебральный блок и эпидуральная торакальная анестезия – в сравнении с исключительно эпидуральной анестезией более эффективно и имеет меньшее число послеоперационных осложнений.

Усенко О.Ю., Сидюк А.В., Мазур А.П., Сидюк О.Є. Патент на корисну модель № 116693 Україна, МПК (2017) A61B 17/00. Спосіб знеболення хворого після езофагектомії; власник Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМНУ. № и 201700153; заявлено 04.01.2017; опубліковано 05.2017; Бюл. №10

ЮРІЯ·ФАРМ

The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery—Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review

frontiers in Medicine

MINI REVIEW
published: 20 December 2017
doi: 10.3389/fmed.2017.00235

2017

Thiên-Nga Chamaraux-Tran[1,2] and Tobias Piegeler[3]*

Вследствие широты терапевтического действия, мощных противовоспалительных свойств и минимального отрицательного влияния на систему врожденного иммунитета Лидокаин может стать идеальным препаратом в онкологии, что может существенно повлиять на результат лечения пациентов. Помимо уже доказанных благоприятных эффектов периоперационного внутривенного введения лидокаина, например, для лечения послеоперационной боли и воспаления, у пациенток с раком молочной железы отмечен антиметастатический эффект, лидокаина, идеально связанный с последующим увеличением безрецидивного течения болезни и общей выживаемости.

Необходимо дальнейшее проведению клинических испытаний, оценивающих эффекты периоперационного введения лидокаина в периоперационный период онкохирургии

Frontiers in Medicine www.frontiersin.org *December 2017. Volume 4. Article 235*

The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery—Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review

frontiers in Medicine

MINI REVIEW
published: 20 December 2017
doi: 10.3389/fmed.2017.00235

2017

Thiên-Nga Chamaraux-Tran[1,2] and Tobias Piegeler[3]*

Натуральные киллеры (NK) - большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксичностью против опухолевых клеток - являются основным действующим лицом врожденного иммунитета благодаря способности распознавать и убивать опухолевые клетки без их предварительной презентации как антигена.

Однако некоторые периоперационные факторы, такие как стресс, боль, опиоиды или общие анестетики, могут снижать активность натуральных киллеров.

Внутривенное введение лидокаина как компонента периоперационной анестезии представляет большой интерес для клиницистов в качестве потенциального препарата для снижения риска рецидива рака у пациентов, которым проведено хирургические лечение рака.

НЕАДЕКВАТНОЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ВЫЗЫВАЕТ СТРЕСС-РЕАКЦИЮ, КОТОРАЯ ПРИВОДИТ К ИММУНОСУПРЕССИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

- **Боль в периоперационном периоде – мощный проангиогенный фактор, провоцирующий выработку и циркуляцию в высоких концентрациях факторов роста опухоли, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста, способствует прогрессии онкологического заболевания.**

НЕАДЕКВАТНОЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ВЫЗЫВАЕТ СТРЕСС-РЕАКЦИЮ, КОТОРАЯ ПРИВОДИТ К ИММУНОСУПРЕССИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

- **Периоперационная супрессия иммунитета способствует развитию послеоперационного рецидива рака, даже после успешного хирургического, химиотерапевтического, радиологического устранения первичного очага.**

НЕАДЕКВАТНОЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ВЫЗЫВАЕТ СТРЕСС-РЕАКЦИЮ, КОТОРАЯ ПРИВОДИТ К ИММУНОСУПРЕССИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

- **Интраоперационная реакция на хирургический стресс проявляется увеличением количества циркулирующих NK-клеток и усилением их активности, но в дальнейшем сопровождается послеоперационным снижением до нормальных или субнормальных значений. Активация симпатической нервной системы увеличивает количество циркулирующих NK-клеток, но подавляет их функцию.**

Выводы

Учитывая рост онкологических заболеваний следует активно и широко внедрять в клиническую практику онкохирургии современные методики периоперационого обезболивания, разработанные на основе идеологии мультимодальной опиоид-лимитирующую анестезии.

https://youtu.be/Nj0rJlQbLdc

Благодарю за внимание

Конфликт интересов: BERLIN-CHEMIE MENARINI ЮРІЯ-ФАРМ

© 2019 Идея, название, подбор, перевод и адаптация материала, графики, дизайн презентации: проф. Нестеренко Алексей Николаевич, д. мед. н., профессор, и.о.зав. кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины. Тел. (+38099) 9517495; (+38063) 2567007. e-mail: donanest@gmail.com