

О.О. Починок

Безопіїдна анальгезія в періопераційний період. Огляд

Національний інститут раку, Київ

Одержано: 7.12.2021

Прийнято до друку: 17.12.2021

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28579

Мета: розглянути варіанти неопіїдних препаратів та їх ефективність для зниження опіїдного навантаження в післяопераційний період. **Матеріали та методи:** за основу роботи взято результати пошуку в інтернет-системах «Google», «PubMed», журналі «Anaesthesia & Analgesia». У роботі наводяться дані досліджень багатьох авторів з цієї тематики. **Висновки:** безопіїдна анальгезія є альтернативним методом знеболення пацієнтів, що може знизити рівень використання опіїдів та їх побічні реакції. Ґрунтуючись на результатах цього систематичного огляду, можна зробити висновок, що кожен з описаних у ньому препаратів має післяопераційний знеболюючий ефект і зменшує кількість необхідних опіїдів після операції. Тому ці препарати можна рекомендувати для зниження рівня призначення опіїдів і використовувати як допоміжні препарати для зменшення вираженості болю.

Ключові слова: безопіїдна анальгезія; загальна анестезія; анальгезія; опіїди; періопераційний період; мультимодальне лікування; післяопераційне знеболення; знеболення онкологічних хворих.

ВСТУП

Загальна анестезія, або наркоз — штучно зумовлене зворотне порушення функцій центральної нервової системи, яке супроводжується вимкненням свідомості, зниженням різних видів чутливості, пригніченням рефлекторної активності. Збалансована анестезія — найпоширеніша стратегія, що використовується в останні десятиліття [5]. Таким чином, нинішня практика заснована на аналгоседації для індукції і на інгаляційному анестетику або снодійному для забезпечення непритомності. Міорелаксанти вводяться для забезпечення акінезії, а опіїди є найбільш часто використовуваним препаратом для знеболення під час операції та при післяопераційному болю [5]. Опіїди є знеболювальними препаратами з доведеною ефективністю, що використовуються для блокування реакцій вегетативної нервової системи та забезпечення гемодинамічної стабільності, і їх застосування протягом багатьох років було звичайним методом контролю болю [2, 15].

Поява гострого болю є одним із факторів гемодинамічної нестабільності, оскільки тісно пов'язана з контролем вегетативної нервової системи та може призводити до розвитку післяопераційного болювого синдрому [4]. Безумовно, опіїди є ефективними знеболювальними препаратами, і одним з трьох стовпів збалансованої анестезії є введення опіїдів у періопераційний період [5, 20].

Метааналіз 2014 р., у якому оцінювали клінічні наслідки введення інтраопераційних доз опіїдів, показав, що високі дози опіїдів під час операції пов'язані з підвищеним сприйняттям болю та підвищеною потребою в післяопераційних опіїдах [7]. Це можна пояснити двома пов'язаними явищами: толерантністю до опіїдів і гіпералгезією, спричиненою опіїдами [6, 23]. Толерантність — це фармакологічний ефект, який призводить до відсутності реакції на введення опіїдів, що прогресує і який можна подолати шляхом підвищення дози. Гіпералгезія, спричинена опіїдами, — це процес сенсibilізації, за якого опіїди, як це не парадоксально, викликають підвищену больову чутливість (опіїдний парадокс) [6, 20]. Ці процеси нейроадаптації викликають збільшення вираженості наявного болю і спричиняють розвиток хронічного болю [6, 23]. Будь-який опіїд здатний потенційно викликати гіпералгезію, особливо опіїди короткої дії [17].

Хоча опіїди є найбільш ефективними антиноцицептивними препаратами, вони мають небажані побічні ефекти, такі як пригнічення дихання, слабкість м'язів глотки,

післяопераційна нудота та блювання, затримка сечі, запор, свербіж, толерантність та гіпералгезія, які можуть прогресувати до хронічного больового синдрому [7, 20, 23]. Нудота і блювання часто є причинами тривалого перебування пацієнта в стаціонарі. Відомо також, що опіїди порушують режим сну і можуть призвести до делірію [26]. Крім того, у пацієнтів, які отримують опіїди як частину загальної анестезії, а згодом і в віддалений післяопераційний період, виявляється підвищений ризик опіїдної залежності [16]. Тому є дискусійним питання, чи є періопераційне введення опіїдів доцільним або необхідним у сучасній клінічній практиці [19].

У зв'язку з поширенням надмірного вживання опіїдів та їх побічними ефектами з'явилися нові стратегії досягнення збалансованої загальної анестезії. Концепцію збалансованої анестезії було розширено, щоб включити більше препаратів, які націлені на різні нейрофізіологічні механізми [2, 5, 25]. Відомо, що у разі застосування комбінації різних за механізмом дії анальгетичних препаратів виробляється синергічна взаємодія, тобто використання низьких доз лікарських засобів у комбінації призводить до підвищення їх ефекту і зменшення вираженості проявів побічних реакцій на застосування різних препаратів. Це явище відоме як мультимодальна анестезія і дозволяє знизити дозу використовуваних опіїдів [5, 10]. У зв'язку з даними нових досліджень щодо доцільності зменшення вживання опіїдів, пов'язаних із розширенням концепції загальної мультимодальної анестезії, з'явилася нова концепція: безопіїдна анальгезія. У разі використання безопіїдної анальгезії зменшується потреба у введенні інтраопераційно системних та нейроаксіальних препаратів для знеболення, що, у свою чергу, може свідчити про опіїд-зберігаючі методики [7, 17, 20]. Безопіїдну анальгезію також можна використовувати з регіонарною анальгезією для покращення контролю болю, але не обов'язково [17].

Є певні групи пацієнтів, для яких використання безопіїдної анальгезії є найдоцільнішим варіантом, а саме: при опіїдній залежності, хронічному больовому синдромі, ожирінні, у разі хірургічного втручання з приводу онкопатології і для прискороного (або покращеного) відновлення після операції (Enhanced Recovery After Surgery — ERAS) [7, 17, 20, 23].

Основною оцінкою ефективності безопіїдної анальгезії є оцінка болю в ранній післяопераційний період та через 24 год після хірургічного втручання. Додаткові критерії оцінки включають частоту післяопераційної нудоти та блювання

протягом перших 24 год післяопераційного періоду, частотою застосування антиеметичних препаратів.

Неопіодні ад'юванти, такі як нестероїдні протизапальні препарати (парацетамол), агоніст α_2 -адренорецепторів (дексмедетомідин), місцеві анестетики (лідоканін), електроліти (магнію сульфат) тощо, можуть зменшити потребу в опіоїдах для досягнення адекватної інтраопераційної антиноцицепції або післяопераційного знеболення [20, 23]. У цьому огляді проаналізовано найбільш досліджувані та використовувані препарати і методи для безопіодної анальгезії.

Ацетамінофен є одним з найбільш часто використовуваних знеболювальних засобів, враховуючи його безпеку та незначну вираженість побічних ефектів при лікуванні пацієнтів з післяопераційним болем. Це неопіодний анальгетик. Неселективно інгібує циклооксигеназу, впливаючи на центри болю і терморегуляції. У запалених тканинах клітинні пероксидази нейтралізують вплив ацетамінофену на циклооксигеназу, що пояснює незначний протизапальний ефект. Ацетамінофен не впливає на синтез простагландинів у периферичних тканинах, що зумовлює відсутність негативного впливу з боку препарату на водно-сольовий обмін (затримка натрію і води) і слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Дослідження показали, що ацетамінофен дозволяє знизити споживання опіоїдів після різних хірургічних процедур. Препарат перевершував плацебо за показниками середньої інтенсивності болю [12]. Було продемонстровано, що внутрішньовенне введення парацетамолу (15 мг/кг маси тіла в 100 мм 0,9% розчину натрію хлориду) може мати знеболюючий ефект у пацієнтів та зменшувати необхідну кількість опіоїдів після операції [3, 18].

Дексмедетомідин є селективним агоністом α_2 -адренорецепторів із широким спектром фармакологічних властивостей. Системна стимуляція α_2 -адренорецепторів за допомогою дексмедетомідину сприяє гальмічним синаптичним реакціям у поверхневому дорсальному розі, викликаючи анальгезію, опосередковану активацією понтоспінальної норадренергічної гальмівної системи [8]. Дексмедетомідин має таку ж знеболювальну ефективність, як і фентаніл, і може використовуватися як єдиний знеболювальний засіб у пацієнтів [28]. Дослідження показали, що при застосуванні дексмедетомідину спостерігалось статистично значуще зниження застосування опіоїдів з 2-ї післяопераційної години до 24-ї. Через 24 год зниження кумулятивного еквіваленту морфіну становило приблизно 30% у разі застосування дексмедетомідину [1]. Інтраопераційні і післяопераційні інфузії сприяють значному зменшенню кількості опіоїдів, що застосовуються, та подовжують їх дію. У пацієнтів з патологічним ожирінням, які отримують періопераційні інфузії дексмедетомідину, відмічають загалом кращий контроль болю та меншу частоту післяопераційної нудоти, блювання. Усі вищезазначені переваги забезпечуються стабільним гемодинамічним профілем і відсутністю будь-яких зареєстрованих серйозних побічних ефектів [24, 27].

Лідоканін — мембраностабілізуювальний засіб групи амідів [30]. Дослідження пов'язують анальгезію дію системного лідоканіну з пригніченням фосфорилування Ca^{2+} /кальмодулін-залежної протеїнкінази II і рівнями експресії білка в соматосенсорних нейронах кори [21]. Експериментально анальгетична дія лідоканіну для внутрішньовенного введення при гострому болю досягається завдяки пригніченню вивільнення глутамату з пресинаптичних терміналів у нейронах желатинової речовини хребта з супутньою гіперполяризацією постсинаптичних нейронів шляхом зміншення мембранного потенціалу, що призводить до зниження збудливості спинного дорсального відділу [13]. Клінічно внутрішньовенне введення лідоканіну (болюсно 1,5 мг/кг з подальшою безперервною інфузією в дозі 1–2 мг/кг/год під час операції та 1 мг/кг/год протягом 24 год в періопераційний період) є безпечним і має очевидні переваги, такі як зниження потреби в інтраопераційній анестезії, зниження показників болю, зменшення потреби в знеболюваль-

них препаратах в післяопераційний період, а також швидше відновлення після операції [13, 14, 21, 29].

Магній є фізіологічним антагоністом кальцію, метаболічним кофактором більшості обмінних реакцій, у тому числі пов'язаних із синтезом і вивільненням енергії. Він зменшує секрецію катехоламінів, регулює функціонування Na^+ - K^+ -аденозинтрифосфатази, нейрохімічну передачу, м'язову збудливість, знижує вміст ацетилхоліну у центральній нервовій системі, периферичній нервовій системі, внаслідок чого чинить седативну, анальгезивну, протисудомну, спазмолітичну дію. Вважається, що магній пригнічує центральну сенситивізацію сприйняття болю, діючи на пресинаптичні кальцієві канали гіпокампу [9]. Було показано, що магній пригнічує вивільнення катехоламінів і підтримує стабільність гемодинаміки у пацієнтів, які піддаються інтубації трахеї [11]. Дослідження демонструють, що додаткове внутрішньовенне застосування магнію разом з мультимодальною анальгезією може знизити середнє споживання морфіну протягом перших 24 год та відстрочити час до першого запиту на знеболювання у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання під анестезією [22].

ВИСНОВКИ

Дослідження, включені в цей огляд, продемонстрували, що показники болю в ранній післяопераційний період, а також через 24 год після операції були нижчими в групі безопіодної анестезії порівняно з групою пацієнтів, що отримували анестезію на основі опіоїдів. Крім того, анестезія без опіоїдів у порівнянні з анестезією на основі опіоїдів пов'язана з нижчими потребами в морфіні для внутрішньовенного введення через 24 післяопераційні години та в терміновій анальгезії, також відмічено зниження частоти виникнення післяопераційної нудоти та блювання, відповідно, і зменшення застосування антиеметичних препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Blaudszun, G., Lysakowski, C., Elia, N., & Tramèr, M. R. (2012). Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 116(6): 1312–22. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb.
2. Brown, E. N., Pavone, K. J., & Naranjo, M. (2018). Multimodal general anesthesia: Theory and practice. *Anesthesia & Analgesia*, 127: 1246–1258. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668.
3. Caliskan, E., Sener, M., Kipri, M., Yilmaz, I., & Ariboglan, A. (2018). Comparison of the effects of intravenous Dexketoprofen Trometamol versus Paracetamol on postoperative analgesia in patients undergoing Septoplasty: A randomised double-blind clinical trial. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 34(3): 546–552. doi: 10.12669/pjms.343.13804.
4. Cividjian, A., Petitjeans, F., Liu, N., Ghignone, M., de Kock, M., & Quintin, L. (2017). Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, 31: 445–467. doi: 10.1016/j.bpa.2017.05.001.
5. Egan, T. D. (2019). Are opioids indispensable for general anaesthesia? *British Journal of Anaesthesia*, 122: e127–e135. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.018.
6. Fletcher, D., & Martinez, V. (2014). Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 112: 991–1004. doi: 10.1093/bja/aeu137.
7. Forget, P. (2019). Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 38: 169–172. doi: 10.1016/j.accpm.2018.05.002.
8. Funai, Y., Pickering, A. E., Uta, D., Nishikawa, K., Mori, T., Asada, A., ..., Furue, H. (2014). Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. *Pain*, 155(3): 617–628. doi: 10.1016/j.pain.2013.12.018.
9. George, R., & Condry, J. M. (2018). "Oh Mg!" Magnesium: a powerful tool in the perioperative setting, 2018; Pittsburgh, USA: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Retrieved from <https://www.asra.com/asra-news/article/105/oh-mg-magnesium-a-powerful-tool-in-the-https://www.asra.com/asra-news/article/105/oh-mg-magnesium-a-powerful-tool-in-the>.
10. Hah, J. M., Bateman, B. T., Ratliff, J., Curtin, C., & Sun, E. (2017). Chronic opioid use after surgery: Implications for perioperative management in the face of the opioid epidemic. *Anesthesia & Analgesia*, 125: 1733–1740. doi: 10.1213/ANE.0000000000002458.
11. James, M. F., Beer, R. E., & Esser, J. D. (1989). Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesthesia & Analgesia*, 1989; 68: 772–776.
12. Kalani, N., Sanie, M. S., Zabetian, H., Radmehr, M., Sahraei, R., Kargar Jahromi, H., & Zare Marzouni, H. (2016). Comparison of the Analgesic Effect of Paracetamol and Magnesium Sulfate during Surgeries. *World Journal of Plastic Surgery*, 2016; 5(3): 280–286.
13. Kurabe, M., Furue, H., Kohno, T. (2016). Intravenous administration of lidocaine directly acts on spinal dorsal horn and produces analgesic effect: An in vivo patch-clamp analysis. *Scientific Reports*, 6: 26253. doi: 10.1038/srep26253

14. Lauwick, S., Kim, D. J., Michelagnoli, G., Mistraletti, G., Feldman, L., Fried, G., & Carli, F. (2008). Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Canadian Journal of Anesthesia*, 55(11): 754–760. doi: 10.1007/BF03016348.
15. Lavand'homme, P. (2019). Opioid-free anaesthesia: Pro: damned if you don't use opioids during surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 36: 247–249. doi: 10.1097/EJA.0000000000000966.
16. Lavand'homme, P., & Estebe, J. P. (2018). Opioid-free anesthesia: A different regard to anesthesia practice. *Current Opinion in Anesthesiology*, 31: 556–561. doi: 10.1097/ACO.0000000000000632.
17. Lavand'homme, P., & Steyaert, A. (2017). Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, 31: 487–498. doi: 10.1016/j.bpa.2017.05.003.
18. Mamoun, N. F., Lin, P., Zimmerman, N. M., Mascha, E. J., Mick, S. L., Insler, S. R., Sessler, D. I., & Duncan, A. E. (2016). Intravenous acetaminophen analgesia after cardiac surgery: A randomized, blinded, controlled superiority trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 152(3): 881–889.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.078.
19. Mauerermann, E., Ruppen, W., & Bandschapp, O. (2017). Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, 31: 533–545. doi: 10.1016/j.bpa.2017.11.003.
20. Mulier, J. (2017). Opioid free general anesthesia: Aparadigm shift? *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 64: 427–430. doi: 10.1016/j.redar.2017.03.004.
21. Nakhli, M. S., Kahloul, M., Guizani, T., Zedini, C., Chaouch, A., & Najja, W. (2018). Intravenous lidocaine as adjuvant to general anesthesia in renal surgery. *Libyan Journal of Medicine*, 13(1): 1433418. doi: 10.1080/19932820.2018.1433418.
22. Ng, K. T., Yap, J. L. L., Izhm, I. N., Teoh, W. Y., Kwok, P. E., & Koh, W. J. (2020). The effect of intravenous magnesium on postoperative morphine consumption in noncardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 37(3): 212–223. doi: 10.1097/EJA.000000000000116.
23. Rivat, C., & Ballantyne J. (2016). The dark side of opioids in pain management: Basic science explains clinical observation. *Pain Reports*, 1: e570. doi: 10.1097/PR9.0000000000000570.
24. Singh, P. M., Panwar, R., Borle, A., Mulier, J. P., Sinha, A., & Goudra, B. (2017). Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13: 1434–1446. doi: 10.1016/j.soard.2017.02.025.
25. Soneji, N., Clarke, H. A., Ko, D. T., & Wijesundera, D. N. (2016). Risks of developing persistent opioid use after major surgery. *JAMA Surgery*, 151: 1083–1084. doi: 10.1001/jamasurg.2016.1681.
26. Sultana, A., Torres, D., & Schumann, R. (2017). Special indications for opioid free anaesthesia and analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, 31: 547–560. doi: 10.1016/j.bpa.2017.11.002.
27. Tonner, P. H. (2017). Additives used to reduce perioperative opioid consumption 1: Alpha2-agonists. *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, 31: 505–512. doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.004.
28. Yamakita, S., Matsuda, M., Yamaguchi, Y., Sawa, T., & Amaya, F. (2017). Dexmedetomidine prolongs levobupivacaine analgesia via inhibition of inflammation and p38 MAPK phosphorylation in rat dorsal root ganglion. *Neuroscience*, 361: 58–68. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.011.
29. Zhang, Y. S., Jin, L. J., Zhou, X., Liu, Y., Li, Y., & Wen, L. Y. (2018). Effect of dexmedetomidine on stress reactions and cellular immune function of patients in perioperative period following radical resection for rectal carcinoma. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 32(1): 139–145.
30. Компендіум. Довідник лікарських засобів № 1 в Україні. Retrieved from <https://compendium.com.ua/dec/263655/19265>.

Opioid-free analgesia in perioperative period. Review

O.O. Pochynok

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Purpose: to consider options for non-opioid drugs and their effectiveness in reducing the opioid load in the postoperative period in cancer patients. **Materials and methods:** The work is based on the results of research of Internet search engines «Google», «PubMed», journal «Anaesthesia & Analgesia». The article presents research of many authors on this topic. **Conclusions:** Non-opioid (multimodal) analgesia is an alternative method of analgesia for patients that can reduce opioid usage and its side effects. Based on the results of these systematic reviews, I can make a conclusion that each of the drugs described in this review has a postoperative analgesic effect and reduce the number of required opioids after surgery. Therefore, these drugs can be recommended to reduce the number of opioids and be used as adjuncts to reduce pain.

Keywords: opioid-free analgesia; general anesthesia; analgesia; opioids; perioperative period; multimodal treatment; postoperative analgesia; postoperative analgesia; anesthesia of cancer patients.

Адреса:

Починок Олена Олександрівна
03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: gelena.mart@gmail.com

Correspondence:

Pochynok Olena
33/43 Lomonosova Str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: gelena.mart@gmail.com