

УДК 616-006.04-089.5

## АСПЕКТЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В ОНКОЛОГИИ

Н.Е. ЕСЕНАЛИН, Е.У. УМБЕТЖАНОВ

КФ УМС «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана, Республика Казахстан



Есеналин Н.Е.

Статья посвящена аспектам воздействия различных анестезиологических препаратов на иммунную систему у онкологических пациентов. Пересмотрев стандартную схему анестезиологического пособия при хирургических вмешательствах в онкологии, используя преимущественно анестетики, благоприятно влияющие на иммунную систему, возможно снизить частоту рецидивов онкологических заболеваний, уменьшить риск метастазирования, улучшить прогноз и выживаемость пациентов.

**Ключевые слова:** пропофол, фентанил, наркотические анальгетики, ингаляционные анестетики.

**Для цитирования:** Есеналин Н.Е., Умбетжанов Е.У. Аспекты анестезиологического пособия при хирургических вмешательствах в онкологии // Медицина (Алматы). – 2018. – №4 (190). – С. 111-113

### Т Ъ Ж Ы Р Ы М

#### ОНКОЛОГИЯДАҒЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ АРАЛАСУЛАР КЕЗІНДЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘРДЕМ АСПЕКТІЛЕРІ

Н.Е. ЕСЕНАЛИН, Е.У. УМБЕТЖАНОВ

«University Medical Center» корпоративтік қоры, «Ұлттық ғылыми онкология және трансплантология орталығы», Астана қ., Қазақстан Республикасы

Мақала онкологиялық науқастардың иммундық жүйесіне әр түрлі анестезиологиялық дәрілердің әсер ету аспектілері арналған. Онкологиядағы хирургиялық араласулар кезіндегі анестезиологиялық жәрдемнің стандартты схемасын қайта қарау арқылы, негізінен иммундық жүйеге жағымды әсер ететін анестиктердің қолдану арқылы онкологиялық аурулар рецидивтерін жиілігін төмендетіп, метастаздау қаупін азайтып, науқастар болжамын және өлім-жітімін жақсартуға мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** пропофол, фентанил, наркотикалық анальгетиктер, ингаляциялық анестетиктер

### S U M M A R Y

#### ASPECTS OF ANESTHESIA IN SURGICAL INTERVENTIONS IN ONCOLOGY

N Ye YESSENALIN, YU UMBETZHANOV

CF «University Medical Center» National Scientific Center for Oncology and Transplantation, Astana c., Republic of Kazakhstan

The article is devoted to the aspects of the impact of various anesthetics on the immune system in cancer patients. Revising the standard scheme of anesthesia in surgical interventions in oncology, using predominantly anesthetics that favorably affect the immune system, it is possible to reduce the incidence of cancer recurrences, reduce the risk of metastasis, improve the prognosis and survival of patients

**Keywords:** propofol, fentanyl, opioid analgesics, volatile anaesthetics.

**For reference:** Yessenalin NYe, Umbetzhonov YU. Aspects of anesthesia in surgical interventions in oncology. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):111-113 (In Russ.)

**Контакты:** Есеналин Н.Е.  
КФ УМС «Национальный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана, ул. Керей Жанибек хандар, 3. E-mail: esenalinnazym@mail.ru

**Контакты:** Nazym Y. Yessenalin, Anesthesiologist-Reanimatologist, Corporate fund «University Medical Center» National Scientific Center for Oncology and Transplantation, Astana c., Kerei Janibek str. 3, Republic of Kazakhstan. E-mail: esenalinnazym@mail.ru

Поступила: 01.03.2018

**И**нгаляционные анестетики и наркотические анальгетики стояли у истоков становления современной анестезиологии и издавна использовались и используются до сих пор в анестезиологической практике, оставаясь основными препаратами наряду с относительно новыми препаратами для тотальной внутривенной анестезии (пропофол, кетамин и т.д.).

С развитием хирургии, в т.ч. онкологии, со временем появились новые данные о иммуносупрессивном воздействии хирургического вмешательства и анестезиологических препаратов на иммунную систему. Особое внимание обращает фактор периоперационного подавления актив-

ности натуральных клеток-киллеров (НКК). В иммунной системе человека НКК особенно важны, поскольку обладают качеством распознавать и уничтожать раковые клетки, не позволяя им распространяться в организме. Низкий уровень активности НКК в периоперационном периоде ведет к увеличением частоты рецидивов рака и повышению летальности [1].

Следующие препараты негативно воздействуют на периоперационный иммунный статус. Фентанил, сам по себе стимулирующий активность клеток-киллеров [18], на фоне хирургической агрессии, наоборот, способен оказывает депрессивное воздействие [3]. Морфин в эксперименте

угнетает клеточное звено иммунитета, в клинических условиях снижает активность НКК [8]. Большинство исследований, представленных до сих пор, показывают, что ингаляционные анестетики обладают иммунодепрессивными свойствами [11]. Галотан уменьшает активность натуральных клеток-киллеров, снижает экспрессию фактора индуцируемого гипоксией-1альфа. Изофлюран ослабляет активность клеток-киллеров, индуцирует апоптоз Т- и В-лимфоцитов. Один из основных ингаляционных анестетиков – севофлюран индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов, в хирургии молочной железы увеличивал уровень проканцерогенных цитокинов, снижает высвобождение фактора некроза опухоли НКК *in vitro* [14, 17].

Из препаратов, положительно воздействующих на иммунную систему, можно назвать пропофол и трамадол. Пропофол на первых этапах исследований в эксперименте показывал положительное и защитное действие на иммунную систему. Хотя последнее исследование *in vitro* по сравнению пропофола с севофлураном не показало различий в воздействии на число натуральных клеток-киллеров и апоптоз [10], клинические же исследования показали, что анестезия на основе пропофола с послеоперационной анальгезией кеторолаком продемонстрировала благоприятное влияние на иммунную функцию, сохранив цитотоксичность НКК по сравнению с анестезией севофлураном и послеоперационной анальгезией фентанилом у пациентов, перенесших операцию по поводу рака молочной железы [4]. Трамадол в сравнении с опиоидными анальгетиками стимулирует активность натуральных клеток-киллеров, в эксперименте на крысах предотвращал индуцированную хирургическим вмешательством иммуносупрессию, предупреждая метастазирование раковых клеток [7]. Клинически же трамадол у пациентов, оперированных по поводу рака желудка, интраоперационно предотвращает уменьшение субпопуляции Т-лимфоцитов и клеток-киллеров, улучшая клеточную иммунную функцию [9].

Несмотря на то, что некоторые доказательства не убедительны и порой противоречивы, мы не можем игнорировать возможность, что анестезия может способствовать рецидиву рака через несколько месяцев или даже лет после операции по поводу онкологического заболевания. Менее ясно, но в равной степени вызывает беспокойство, что есть вероятность того, что анестезия может активировать спящие раковые клетки у пациента, которого планируют оперировать не по поводу онкологического заболевания, с развитием явного рака, который не развился бы в других условиях.

Так что нам делать, какую альтернативу можно предложить, если постараться отказаться от этих основных анестезиологических препаратов при онкохирургических операциях? Очевидным выбором является переход на тотальную внутривенную анестезию на основе пропофола, использование региональной анестезии, когда это возмож-

но, отдельно или в сочетании с общей анестезией, чтобы свести к минимуму количество вводимого наркотического анальгетика, рассмотреть вопрос использования НВПС, особенно специфических ингибиторов ЦОГ-2, адьювантных препаратов.

НВПС и ингибиторы ЦОГ-2, в экспериментальных условиях негативно влияющие на опухолевый рост и уменьшающие отрицательное воздействие опиоидов на иммунный статус [6], наряду со снижением в потребности в опиоидах, сами по себе могут быть полезны в антираковой иммунотерапии [12]. Представитель НПВС кеторолак в клинике показал наименее иммуносупрессивное воздействие на уровень Т-лимфоцитов и НКК по сравнению с опиоидными анальгетиками у пациентов, перенесших радикальную мастэктомию [2].

Адьювантные препараты могут снизить потребность в наркотических анальгетиках и анестетиках. Так, например, магния сульфат, еще в начале XX века предложенный в качестве общего анестетика. Интраоперационное назначение магния сульфат ведет к значительному снижению потребности в наркотических анальгетиках, анестетиках и миорелаксантах [5, 13]. Дексмететомидин также снижает потребности в наркотических анальгетиках и анестетиках [15, 16, 19].

Таким образом, пересмотреть стандартную схему анестезиологического пособия при хирургических вмешательствах в онкологии, используя преимущественно анестетики, благоприятно влияющие на иммунную систему наряду с внедрением методов регионарной анестезии в интра- и послеоперационном периоде (чтобы полностью отойти от анестетиков и анальгетиков с иммуносупрессивными свойствами), усовершенствовать малоинвазивные хирургические методики (лапароскопическая хирургия) позволит снизить частоту рецидивов онкологических заболеваний, уменьшить риск метастазирования, улучшить прогноз и выживаемость пациентов. Конечно, нужны еще дополнительные рандомизированные и контролируемые исследования, чтобы в будущем предложить нашим пациентам более безопасную анестезию, избегая разрушительных последствий онкологических заболеваний в послеоперационном периоде.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Овечкин А.М. Анестезия и анальгезия в онкологии: чем обусловлен выбор? // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2012. - Том IV, №2. – С. 5-15
- 2 Bakr M.A. Comparison Between the Effects of Intravenous

#### **REFERENCES**

- 1 Ovechkin A.M. Anesthesia and analgesia in oncology: what determines the choice? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli = Regional anesthesia and treatment of acute pain.* 2012;IV(2):5-15 (In Russ.)

Morphine, Tramadol, and Ketorolac on Stress and Immune Responses in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy // *Clin J Pain*. – 2016. – Vol. 32(10). – P. 889-897

3 Beilin B., Shavit Y., Hart J. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period // *Anesth. Analg.* – 1996. – Vol. 82. – P. 492-497

4 Cho J.S. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: A Prospective Randomized Study // *Int. J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 14(10). – P. 970-976

5 De Oliveira G.S. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 119(1). – P. 178-190

6 Farooqui M., Rogers T., Poonawala T. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumor growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia // *Br. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 97. – P. 1523-1531

7 Gaspani L., Bianchi M., Limiroli E. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats // *J. Neuroimmunol.* – 2002. – Vol. 129. – P. 18-24

8 Gupta G., Massague J. Cancer metastasis: building a framework // *Cell*. – 2006. – Vol. 127. – P. 679-695

9 Li-Wen Zhou. Effect of tramadol on perioperative immune function in patients undergoing gastric cancer surgeries // *Anesth Essays Res.* – 2013. – Vol. 7(1). – P. 54-57

10 Lim J.A. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 159

11 Lindsay M. Immune Modulation by Volatile Anesthetics // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 125(2). – P. 399-411

12 Pandey V.K. COX-2 inhibitor prevents tumor induced down regulation of classical DC lineage specific transcription factor Zbtb46 resulting in immunocompetent DC and decreased tumor burden // *Immunol Lett.* – 2017. – Vol. 184. – P. 23-33

13 Rodríguez-Rubio L. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Anesth.* – 2017. – Vol. 39. – P. 129-138

14 Ryungsa Kim. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence // *J Transl Med.* – 2018. – Vol. 16. – P. 8

15 Sharma P. Sevoflurane sparing effect of dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 33(4). – P. 496-502

16 Suzuki T. Dexmedetomidine use during epiduroscopy reduces fentanyl use and postoperative nausea and vomiting: A single-center retrospective study // *SAGE Open Med.* – 2018. – Vol. 6:2050312118756804.

17 Watanabe K. Sevoflurane suppresses tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced inflammatory responses in small airway epithelial cells after anoxia/reoxygenation // *Br J Anaesth.* – 2013. – Vol. 110(4). – P. 637-645

18 Yeager M., DeLeo J., Arruda J. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16+ lymphocytes in humans // *Anesth. Analg.* – 2002. – Vol. 94. – P. 94-99

Zhang B. The Opioid-Sparing Effect of Perioperative Dexmedetomidine Combined with Oxycodone Infusion during Open Hepatectomy: A Randomized Controlled Trial // *Front Pharmacol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 940

2 Bakr MA. Comparison Between the Effects of Intravenous Morphine, Tramadol, and Ketorolac on Stress and Immune Responses in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. *Clin J Pain*. 2016;32(10):889-97

3 Beilin B, Shavit Y, Hart J. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth. Analg.* 1996;82:492-7

4 Cho JS. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: A Prospective Randomized Study. *Int. J. Med. Sci.* 2017;14(10):970-6

5 De Oliveira GS. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013;119(1):178-90

6 Farooqui M, Rogers T, Poonawala T. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumor growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br. J. Cancer*. 2007;97:1523-31

7 Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J. Neuroimmunol.* 2002;129:18-24

8 Gupta G, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006;127:679-95

9 Li-Wen Zhou. Effect of tramadol on perioperative immune function in patients undergoing gastric cancer surgeries. *Anesth Essays Res.* 2013;7(1):54-7

10 Lim JA. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):159

11 Lindsay M. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016;125(2):399-411

12 Pandey V.K. COX-2 inhibitor prevents tumor induced down regulation of classical DC lineage specific transcription factor Zbtb46 resulting in immunocompetent DC and decreased tumor burden. *Immunol Lett.* 2017;184:23-33

13 Rodríguez-Rubio L. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2017;39:129-38

14 Ryungsa Kim. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med.* 2018;16:8

15 Sharma P. Sevoflurane sparing effect of dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017;33(4):496-502

16 Suzuki T. Dexmedetomidine use during epiduroscopy reduces fentanyl use and postoperative nausea and vomiting: A single-center retrospective study. *SAGE Open Med.* 2018;6:2050312118756804.

17 Watanabe K. Sevoflurane suppresses tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced inflammatory responses in small airway epithelial cells after anoxia/reoxygenation. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):637-45

18 Yeager M, DeLeo J, Arruda J. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16+ lymphocytes in humans. *Anesth. Analg.* 2002;94:94-99

19 Zhang B. The Opioid-Sparing Effect of Perioperative Dexmedetomidine Combined with Oxycodone Infusion during Open Hepatectomy: A Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2018;8:940