



Дексмедетомідин як компонент анестезії в онкохірургії

І. І. Лісний, Х. А. Закальська

Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Резюме. Досліджено ефективність та безпеку застосування дексмедетомідину для анестезіологічного забезпечення колоректальних операцій в онкохірургії. Показано, що використання дексмедетомідину сприяє значному зниженню дози фентанілу, при цьому опіоїдзберігаючий ефект більше виражений при внутрішньовенному введенні дексмедетомідину, ніж при епідуральному. Дексмедетомідин не викликає вираженої депресії показників гемодинаміки і сприяє стабільному рівню седації, що робить перспективним його застосування як компонента мультимодальної анестезії.

Ключові слова: дексмедетомідин, севофлуран, епідуральна анестезія, онкоколопроктологія.

Вступ

Проблеми боротьби з онкозахворюваннями є не лише одними з найактуальніших у сучасній медицині, але й мають суспільно значимий характер. На жаль, експерти ВООЗ прогнозують, що в найближчі два десятиліття кількість нових випадків раку в усьому світі може збільшитися на 70 %, що складатиме приблизно 21,4 млн пацієнтів до 2032 року (порівняно з 14,1 млн у 2012 році) [1]. Арсенал методів боротьби з цим захворюванням постійно розширюється: з'являються ефективні інноваційні препарати (зокрема таргетні), розвиваються нові види біологічної терапії (лікування моноклональними антитілами, інгібіторами ракового розвитку, генна та вакцинотерапія), вдосконалюються високотехнологічні неінвазивні методи (радіочастотна, мікрохвильова, лазерна та кріоабляція, тривимірне лікування за допомогою апаратів високоенергетичного сфокусованого ультразвуку) тощо. Попри це, найбільш поширеним, а інколи й єдиним ефективним методом залишаються хірургічні втручання. З огляду на їхню радикальність, складність, тривалість і травматичність зростають і вимоги до анестезіологічного забезпечення. Важливими чинниками при виборі методів ане-

стезії/аналгезії є патогенетична спрямованість, здатність знижувати інтенсивність болю, адекватний антиноцицептивний захист і запобігання післяопераційним метаболічним розладам. Тобто, оптимальний анестетик повинен проявляти максимальну анальгезуючу, седативну, гемостатичну та симпатолітичну дію.

Одним із важливих напрямів сучасних досліджень в анестезіології є вивчення впливу препаратів і методів анестезії на частоту рецидивування та метастазування пухлин, а також виживаність онкохворих після хірургічних втручань. Низкою експериментальних досліджень на тваринах і людях було показано, що при онкохірургічних втручаннях загальна анестезія й опіоїдні анальгетики володіють яскраво вираженим імуносупресивним ефектом [2, 3], тоді як регіонарні техніки, а особливо нейроаксальні методи, знижують імуносупресивне навантаження в післяопераційному періоді [4, 5]. Тому методи, що дозволяють знизити дозу опіоїдних анальгетиків та інших препаратів для анестезії, можуть сприяти збереженню імунологічного статусу в періопераційному періоді та, ймовірно, покращувати віддалені результати хірургічного лікування онкологічних хворих.

Мета

У зв'язку з вищесказаним метою проведеного дослідження було вивчення можливості зниження "опіоїдного навантаження" в онкохворих у періопераційному періоді за рахунок включення дексметомідину як компонента епідуральної чи внутрішньовенної анестезії.

Матеріали та методи дослідження

Проспективне дослідження було виконане в науково-дослідному відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ). У дослідження було включено 47 хворих на колоректальний рак, які за класифікацією ASA були пацієнтами класу II–III. Було отримано інформовану згоду всіх хворих на участь у дослідженні.

У групу дослідження (Гр. 1) були включені хворі ($n = 15$) на колоректальний рак у стадії T1N2M0–T2N2M0, яким операція виконувалася в умовах загальної інгаляційної анестезії севофлураном за методикою низького потоку в поєднанні з епідуральною анестезією. Епідуральний блок виконували на рівні Th₁₀–Th₁₁ за стандартною методикою. Після тест-дозы епідурально вводили 10–12 мл 0,2 % розчину ропівакаїну в комбінації з фентанілом (50 мкг). До початку ввідного наркозу в цій групі внутрішньовенно болюсно вводили дексметомідин з розрахунку 1 мкг/кг, введення якого під час операції продовжували зі швидкістю 0,6 мкг/кг/год. Припиняли інфузію дексметомідину безпосередньо перед закінченням операції за 10–15 хвилин до відключення севофлурану. Після інтубації трахеї проводили комбіновану анестезію на основі севофлурану за методикою низького потоку (0,5–0,7 л/хв) у концентрації 0,4–1,5 МАК, достатній для підтримання біспектрального індексу на рівні 40–50. У схему мультимодальної анестезії було включено внутрішньовенне введення декскетпрофену 50 мг та парацетамолу 1000 мг за 20–30 хвилин до початку операції.

У групу порівняння (Гр. 2) були включені хворі ($n = 32$) на колоректальний рак у стадії T2N0M0–T3N2M0, яким операція виконувалася в умовах загальної інгаляційної анестезії севофлураном за методикою низького потоку в поєднанні з епідуральною анестезією. Після тест-дозы епідурально вводили навантажувальну дозу ропівакаїну 0,2 % – 20–24 мг в комбінації з дексметомідиним із розрахунку 1 мкг/кг з подальшою продовженою інфузією епідурально суміші ропівакаїну 0,2 % та дексметомідину 0,5 мкг/мл зі швидкістю 8–10 мл/год. Для інтраопераційної анестезії використовували фентаніл у загальнорекомендованих дозах залежно від показників гемодинаміки та BIS.

В обох групах м'язова релаксація підтримувалася атракуріумом у дозі 0,1–0,2 мг/кг під контролем електроміографії.

Інтраопераційно проводили моніторинг показників серцево-судинної та дихальної систем: неінвазивний артеріальний тиск (середній), частота серцевих скорочень кожні п'ять хвилин, ЕКГ, SpO₂, BIS, etCO₂, etSev, МАК за допомогою монітора "Phillips MP60".

Після закінчення операції, виходу з анестезії та екстубації трахеї пацієнтів переводили в палату відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Усім пацієнтам планово призначали знеболення НСПЗП за наступною схемою: декскетпрофен 50 мг внутрішньовенно 3 рази на добу, парацетамол 1000 мг внутрішньовенно крапельно 3 рази на добу та продовжену епідуральну анальгезію 0,2 % розчином ропівакаїну в поєднанні з фентанілом чи дексметомідиним відповідно до групи зі швидкістю 6–8 мл/год.

Основними критеріями оцінки результатів дослідження були інтраопераційна потреба в анальгетиках/анестетиках, швидкість пробудження після анестезії, інтенсивність післяопераційного болю, частота і характер ускладнень.

Тривалість анестезії обчислювали як час від початку анестезії до екстубації хворого після закінчення операції. Тривалість пробудження обчислювали як час від припинення подачі севофлурану до досягнення показника біспектрального індексу 70 одиниць і більше.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення "STATISTICA 8.0" (StatSoft. Inc., 2008). Оцінку розподілу неперервних даних у групах проводили шляхом побудови діаграм розподілу, а також за критерієм Колмогорова – Смирнова. Враховуючи те, що розподіл у групах був аномальним, порівняння між групами проводили, використовуючи непараметричні методи оцінки даних. Описова статистика включала вираховування середньої величини зі стандартною похибкою і 95 % ДІ, стандартного відхилення, медіани та квадратичного розмаху (діапазон між 25 і 75 процентилями). Порівняння між групами кількісних показників проводили з використанням критерію Манна – Уїтні, якісних – із використанням двостороннього критерію Фішера. Статистично значущими відмінностями вважали при ймовірності похибки 1-го роду менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження

У дослідження було включено 47 хворих. За стадією захворювання (за класифікацією TNM) групи не відрізнялися між собою.

Розподіл хворих за об'ємом оперативного втручання представлений у таблиці 1.

Характеристика хворих та досліджувані періопераційні показники представлені у таблиці 2.

При оцінці загальної кількості фентанілу, використаного під час операції на одного пацієнта, було встанов-

Таблиця 1. Розподіл хворих у групах залежно від об'єму оперативного втручання

	Передня резекція прямої кишки	Проктотомія	Резекція поперечної ободової кишки
Гр. 1	7	4	4
Гр. 2	19	7	6

Таблиця 2. Характеристика та періопераційні показники хворих, включених у дослідження

	Гр. 1, n = 15	Гр. 2, n = 32	p
Стать, ч/ж	8/7	16/16	0,373
Вік, роки	55 ± 10	57 ± 8	0,7942
Вага, кг	75,4 ± 14,3	78,8 ± 13,5	0,4115
ASA статус, II/III	12/3	8/24	0,236
Тривалість анестезії, хв	156 ± 28	158 ± 19	0,0643
Загальна доза фентанілу, мкг	50 ± 52	215 ± 113	0,00001
Загальна доза релаксантів, мг	97,6 ± 59	80 ± 29,6	0,5790
Об'єм інтраопераційної інфузії, мл	2250 ± 462	2518 ± 486	0,1178
Необхідність у симпатоміметиках	4/15	7/32	1,000
Необхідність в атропіні	0/15	8/32	0,126
Тривалість пробудження, хв	10 ± 3	9 ± 3	0,1948

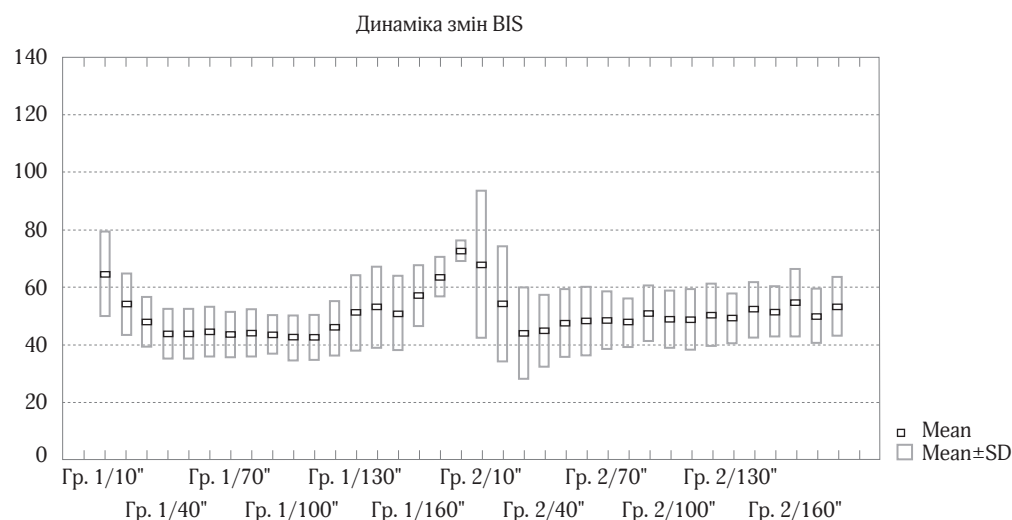


Рис. 1. Динаміка змін показників BIS у хворих Гр. 1 і Гр. 2 під час анестезії

лено, що в Гр. 1 вона склала в середньому 50 ± 52 мкг, а 6 хворих взагалі не потребували введення фентанілу під час операції. У хворих у Гр. 2 загальна кількість фентанілу, використаного під час операції на одного пацієнта, склала 215 ± 113 мкг.

При аналізі глибини седатії під час анестезії було встановлено, що при використанні дексмететомідину у вищевказаних дозах надмірна седатія під час анестезії не розвивалася. Показники BIS були в рекомендованих межах (рис. 1). При порівнянні показників BIS Гр. 1 і Гр. 2 не виявлено значущих відмінностей впродовж анестезії. Необхідно зазначити, що рівень седатії під час анестезії був на нижніх межах норми у хворих в Гр. 1, яким дексмететомідин вводили у вигляді постійної в/в інфузії.

Тривалість пробудження після анестезії суттєво не відрізнялася між групами і складала у Гр. 1 10 ± 3 хв, а в Гр. 2 9 ± 3 хв. Потреба у м'язових релаксантах під час

анестезії складала в Гр. 1 $69,6 \pm 11$ мг і статистично значуще не відрізнялася від Гр. 2 ($80 \pm 29,6$ мг). Інтраопераційна інфузійна підтримка у хворих Гр. 1 статистично значуще також не відрізнялася від показників у Гр. 2 (табл. 1).

Аналіз зміни середнього артеріального тиску ($AT_{сер}$) показав, що при використанні дексмететомідину у хворих із Гр. 1 AT помірно знижувався і був стабільний протягом всієї операції. У той же час у хворих із Гр. 2 також спостерігався стабільний рівень AT , але незначно нижчий наприкінці операції в порівнянні з Гр. 1 (рис. 2).

Необхідність використання симпатоміметиків (дофаміну чи норадреналіну) виникла в 4 хворих Гр. 1 і у 7 хворих Гр. 2, $p = 1,000$. У післяопераційному періоді в жодного хворого не було необхідності в симпатоміметичній підтримці.

При використанні дексмететомідину внутрішньовенно як компонента анестезії було відзначено помірне зни-

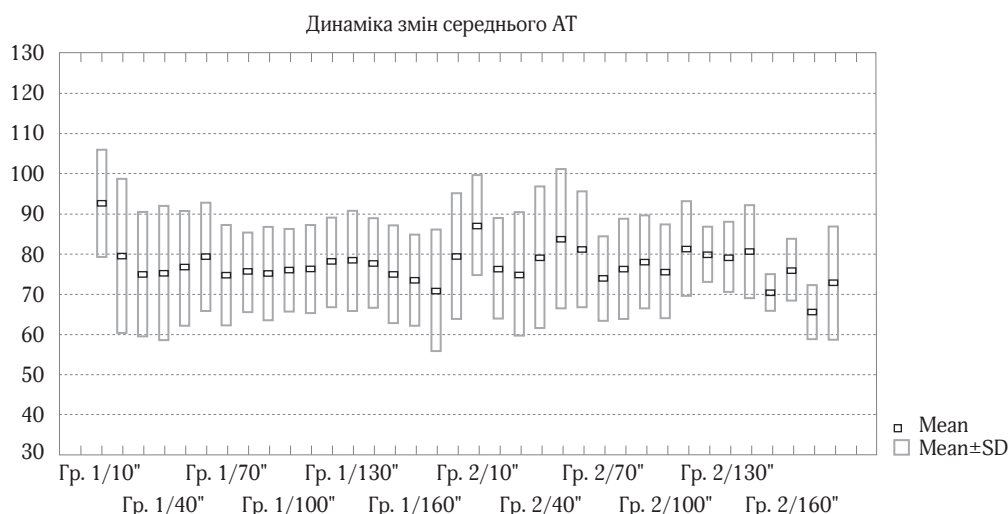


Рис. 2. Динаміка змін АТсер у хворих Гр. 1 і Гр. 2 під час анестезії

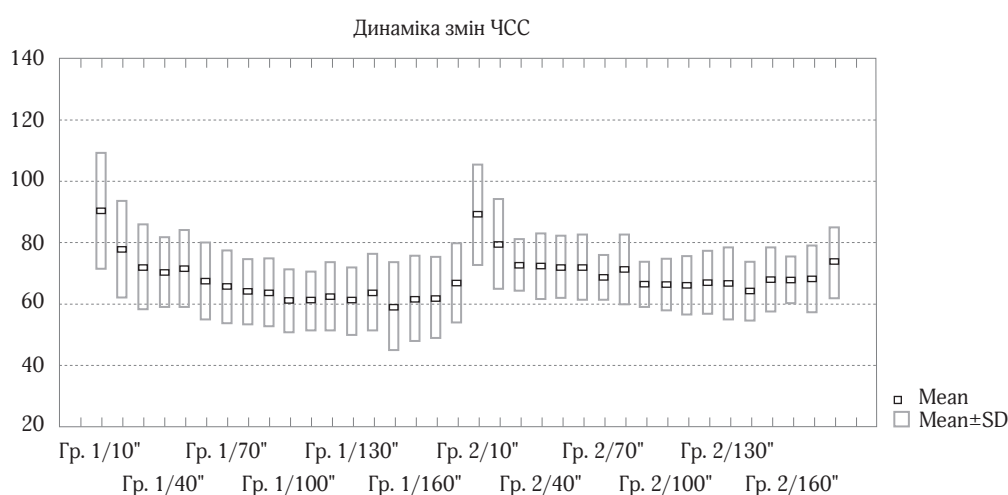


Рис. 3. Динаміка змін ЧСС у хворих Гр. 1 і Гр. 2 під час анестезії

ження частоти серцевих скорочень (ЧСС), яке починалося при болюсному введенні препарату і зберігалось впродовж анестезії, що не потребувало введення атропіну. При порівнянні змін ЧСС, які відзначалися у хворих Гр. 2, не виявлено статистично значущих відмінностей на етапах анестезіологічного забезпечення, але у 8 хворих Гр. 2 при зниженні ЧСС нижче 60 уд./хв виникала необхідність введення атропіну (рис. 3).

При проведенні дослідження у хворих обох груп ускладнень не спостерігали.

Обговорення результатів дослідження

Періопераційний період в онкохірургії є важливим моментом у лікуванні хворого, оскільки на ймовірність міграції пухлинних клітин, які надалі або дадуть ріст віддалених метастазів, або будуть видалені імунною системою, можуть впливати різні чинники [6]. Тому модифікація факторів, які могли би вплинути на періопераційну імуносупресію, є предметом уваги дослідників. Завдяки раніше

проведеним ретроспективним клінічним дослідженням виникло припущення про наявність зв'язку між методами анестезії та рецидуванням раку при захворюваннях молочної залози і простати [7, 8, 9].

Дослідження на тваринах у моделях раку молочної залози дозволяють зробити припущення про протективний ефект деяких анестетиків і методик проти метастазування при хірургічних втручаннях, у тому числі регіонарних технік і пропофолу [10, 11].

Міо-опіоїдні анальгетики, як показано у більшості досліджень, володіють імуносупресивним ефектом [6, 12, 13]. Окрім цього, експериментально підтверджено, що морфін посилює ангиогенез у раковій пухлині [14].

У зв'язку з цим роль мультимодальної аналгезії в онкології набуває важливого значення, оскільки дозволяє значно знизити дозу опіоїдних анальгетиків як під час хірургічного втручання, так і в післяопераційному періоді.

Нейроаксіальне застосування опіоїдів пов'язане з низкою небажаних наслідків, серед яких: депресія дихання, нудота, затримка сечі і свербіж шкіри. Для зниження

частоти розвитку таких побічних ефектів використовують різноманітні ад'ювантні препарати, зокрема й α_2 -адренергічні агоністи [15].

Синергічний ефект місцевих анестетиків з опіоїдами при епідуральному введенні добре відомий, однак є мало інформації про комбіноване використання місцевого анестетика та дексметомідину у вітчизняній практиці. Проведене нами дослідження є одним із перших в Україні, в якому порівнюються результати сумісного епідурального введення дексметомідину та фентанілу.

Демографічний профіль даного дослідження статистично значимо не відрізнявся між групами порівняння. Ми не враховували час досягнення максимального сенсорного рівня анестезії, оскільки раніше [16] вже було показано, що він був значно коротшим при поєднанні дексметомідину з ропівакаїном порівняно з комбінацією ропівакаїну з фентанілом. З огляду на те, що для усіх хворих концентрація ропівакаїну та швидкість його епідурального введення були однаковими, ми не порівнювали зниження дози місцевого анестетика під час операції.

Стабільність гемодинаміки була одним із важливих досліджуваних критеріїв безпеки, який ми оцінювали при додаванні дексметомідину епідурально. Зниження середнього артеріального тиску спостерігалось через 30 хвилин після введення епідурально дексметомідину і суттєво не відрізнялося від показників середнього артеріального тиску у хворих, яким вводили епідурально ропівакаїн із фентанілом і дексметомідин внутрішньовенно. Зниження артеріального тиску після введення дексметомідину епідурально зумовлене його центральним ефектом за рахунок зниження симпатичного тону та вивільнення норепінефрину [17, 18, 19].

Потреби у вазопресорах статистично значимо не відрізнялися між двома групами дослідження, тому не було необхідності масивної інфузійної підтримки для стабілізації гемодинаміки. Об'єм інтраопераційної інфузії також не відрізнявся між порівнюваними групами в нашому дослідженні.

Як епідуральне, так і внутрішньовенне введення дексметомідину викликало зниження частоти серцевих скорочень під час анестезії. Така динаміка спостерігалася одночасно зі зниженням середнього артеріального тиску через 20–30 хвилин після введення дексметомідину. Ми не спостерігали критичного зниження частоти серцевих скорочень при двох способах введення дексметомідину, а частота потреби у введенні атропіну не відрізнялася між двома групами дослідження. Схожі результати були отримані в дослідженні [20] при інтратекальному введенні дексметомідину та ропівакаїну при ортопедичних операціях, де лише у двох із тридцяти хворих розвинулася брадикардія (менше 50 уд./хв), яка вимагала корекції атропіном.

Імовірність пробудження хворого під час анестезії, згідно з даними літератури, складає від 11 до 43 % при травматичних хірургічних втручаннях і залежить від дози використовуваних анестетиків [21]. У нашому

дослідженні ми не спостерігали жодного випадку інтраопераційного пробудження хворих, а тривалість пробудження хворих, які отримували дексметомідин епідурально, була несуттєво меншою порівняно з хворими, які отримували дексметомідин внутрішньовенно. Дексметомідин володіє седативним і анальгетичнозберігаючим ефектом за рахунок центральної дії в *locus coeruleus* і в задніх рогах спинного мозку [22, 23]. Такий механізм впливу дексметомідину проявлявся під час анестезії нижчими показниками BIS-моніторингу у хворих, які отримували цей препарат внутрішньовенно, порівняно з хворими, яким застосовували поєднання ропівакаїну і дексметомідину епідурально. Необхідно зазначити, що доза використаного фентанілу була статистично значуще меншою при використанні дексметомідину внутрішньовенно, ніж епідурально. Це було неочікувано для нас, оскільки відомо, що анальгетичний ефект альфа-2-агоністів у п'ять разів сильніший при епідуральному введенні, ніж при системному [24]. Можливим поясненням виявленого факту може бути те, що внутрішньовенне введення дексметомідину створює більшу плазмову концентрацію препарату в крові порівняно з епідуральним введенням, посилюючи в такий спосіб анальгетичний ефект використовуваних для анестезії препаратів. Дексметомідин володіє вираженим седативним ефектом і входить у протоколи аналгоседації. При системному введенні дексметомідин за рахунок вищої плазмової концентрації порівняно з епідуральним введенням виявляє більш виражений синергічний ефект із опіоїдами (фентанілом) та інгаляційним анестетиком (севофлураном), тому значно знижує загальну потребу у фентанілі. Седативний та опіоїдзберігаючий ефект дексметомідину спостерігали вже раніше [25, 26, 27]. Підтвердженням зберігаючого ефекту є встановлений нами факт, що загальна доза м'язових релаксантів у хворих у групі епідурального введення дексметомідину була дещо меншою, хоч і не статистично значимою. Низкою досліджень [3] було показано, що дексметомідин може посилювати моторний блок місцевих анестетиків, знижуючи потреби у м'язових релаксантах і покращуючи якість анальгезії.

Відомо, що імунна система онкологічних хворих перебуває у стані супресії внаслідок основного захворювання, психологічного стресу, хіміо- і променевої терапії, а також безпосередньо хірургічного втручання [28, 29, 30]. Видалення первинної пухлини неминує веде до дисемінації пухлинних клітин по кровоносних і лімфатичних судинах. Важка дисрегуляція функцій імунної системи може сприяти розвитку післяопераційних ускладнень, зокрема порушенню загоєння рани та розвитку інфекційних ускладнень.

Сьогодні опіоїдні анальгетики залишаються основою періопераційного знеболення. Багато опіоїдних анальгетиків, зокрема морфін, забезпечують добру анальгезію, але володіють і низкою побічних ефектів, включаючи імуносупресію [31, 32, 33]. Більшість дослідників вважає, що анальгетики можуть порушувати функцію імунної системи в онкологічних хворих як за рахунок прямої дії

на імунокомпетентні клітини, так і шляхом опосередкованого впливу через модуляцію нейрогуморальної стрес-реакції [34]. Вплив морфіну опосередковується через його зв'язування з μ -опіоїдними рецепторами, які належать до сімейства рецепторів, спряжених із G-білком (*G-protein coupled receptors*) на клітинах імунної системи (моноцитах, нейтрофілах, макрофагах, T- і B-клітинах) [35, 36, 37], зокрема, через μ_3 -рецептори [38]. Застосування морфіну знижує активність нейтрофілів і макрофагів, пригнічує функцію цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ) і НК-клітин (натуральні кілери) [39], а також експресію IL-2, IFN- γ T-клітинами [40]. Окрім цього, морфін може посилювати процеси ангіогенезу і проліферацію пухлинних клітин, що може сприяти розвитку метастазів [41]. Це може призводити як до значного погіршення ранніх результатів хірургічного лікування, так і до несприятливих віддалених наслідків. Із огляду на це використання опіоїдів повинне, наскільки можливо, бути обмеженим у хворих із порушеною імунною системою, зокрема у людей зі злоякісними новоутвореннями [42]. Ми спостерігали значне зниження дози фентанілу під час операції при використанні його як компонента анестезії. Порівняно з епідуральним введенням дексметомідину внутрішньовенний спосіб показав чотирікратне зменшення потреби у фентанілі під час анестезії.

Висновки

Нами проведено порівняння ефективності і безпеки введення дексметомідину внутрішньовенно й епідурально в поєднанні з ропівакаїном під час операції при анестезіологічному забезпеченні оперативних втручань із приводу колоректального раку. Дослідження показало, що і при внутрішньовенному, і при епідуральному введенні дексметомідину спостерігається суттєве зниження дози фентанілу й інших компонентів мультиmodalної анестезії. При цьому опіоїдзберігаючий ефект більше виражений при внутрішньовенному введенні дексметомідину, ніж при епідуральному. Використання дексметомідину не викликає вираженої депресії показників гемодинаміки і сприяє стабільному рівню седатції під час анестезії. Отже, перспективи застосування дексметомідину як компонента мультиmodalної анестезії при онкохірургічних втручаннях є дуже привабливими.

Література

- Sebastien Antoni, Isabelle Soerjomataram, Bjørn Møller et al. An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2016. – 94 : 174–184.
- Shakhar G., Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression : could they reduce recurrence rates in oncological patients? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – 10 : 972–992.
- Hansdottir V., Philip J., Olsen M. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery // *Anesthesiology*. – 2006. – 104 : 142–151.
- Lai R., Peng Z., Chen D. The effects of anesthetic technique on cancer recurrence in percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma // *Anesth. Analg.* – 2012. – 114 : 290–296.
- Cummings K., Xu F., Cummings L., Cooper G. A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: a population-based study // *Anesthesiology*. – 2012. – 116 : 797–806.
- Heaney A., Buggy D. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – 109 : 17–28.
- Biki B., Mascha E., Moriarty D. et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis // *Anesthesiology*. – 2008. – 109 : 180–7.
- Exadaktylos A., Buggy D., Moriarty D. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? // *Anesthesiology*. – 2006. – 105 : 660–4.
- Lin L., Liu C., Tan H. et al. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – 106 : 814–22.
- Bar-Yosef S., Melamed R., Page G. et al. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats // *Anesthesiology*. – 2001. – 94 : 1066–73.
- Melamed R., Bar-Yosef S., Shakhar G. et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thio-pental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures // *Anesth. Analg.* – 2003. – 97 : 1331–9.
- Kavanagh T., Buggy D. Can anaesthetic technique effect postoperative outcome? // *Curr. Opin. Anaesth.* – 2012. – 25 : 185–198.
- Gottschalk A., Sharma S., Ford J. et al. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery // *Anesth. Analg.* – 2010. – 110(6) : 1636–43.
- Gupta K., Kshirsagar S., Chang L., Schwartz R. Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth // *Cancer research*. – 2002. – 62 : 4491–4498.
- Elhakim M., Abdelhamid D., Abdelfattach B. et al. Effect of epidural dexmedetomidine on intraoperative awareness and postoperative pain after one-lung ventilation // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – 54(6) : 703–9.
- Bajwa S., Arora V., Parmar S.S. Comparative evaluation of dexmedetomidine and fentanyl for epidural analgesia in lower limb orthopedic surgeries // *Saudi J. Anaesth.* – 2011. – 5(4) : 365–370.
- Bhanna N., Goa K. L., McClellan K. J. Dexmedetomidine // *Drugs*. – 2011. – 59 : 263–70.
- Jaakola M. L., Salonen M., Lehtinen R., Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine: A novel alpha-2-adrenoceptor agonist – in healthy volunteers // *Pain*. – 1991. – 46 : 281–5.
- Talke P., Richardson C. A., Scheinin M., Fisher D. M. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine // *Anesth. Analg.* – 1997. – 85 : 1136–42.
- Gupta R., Bogra J., Verma R. Dexmedetomidine as an intrathecal adjuvant for postoperative analgesia // *Indian J. Anaesth.* – 2011. – 55(4) : 347–351.
- Bogetz M. S., Katz J. A. Recall of surgery for major trauma // *Anesthesiology*. – 1984. – 61(1) : 6–9.
- Guo T. Z., Jiang J. Y., Buttermann A. E., Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus coeruleus produces antinociception // *Anesthesiology*. – 1996. – 84(4) : 873–81.
- Khan Z. P., Ferguson C. N., Jones R. M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role // *Anaesthesia*. – 1999. – 54(2) : 146–65.
- Asano, Toshio A., Shuji D., Shuichi O., Shimonaka O. Antinociception by epidural and systemic α_2 -adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain // *Anesth. Analg.* – 2000. – 90(2) : 400–407.

25. Saadawy I., Boker A., Elshahawy M. A. et al. Effect of dexmedetomidine on the characteristics of bupivacaine in a caudal block in paediatrics // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – 53 (2) : 251–6.
26. Gurbet A., Basagan-Mogol E., Turker G. et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements // *Can. J. Anaesth.* – 2006. – 53 (7) : 646–52.
27. Lin T. F., Yeh Y. C., Lin F. S. et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – 102 (1) : 117–22.
28. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses // *J. Anesth.* – 2008. – 22 : 263–277.
29. Michael D., Brigitte V. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? // *Langenbecks Arch Surg.* – 2004. – 389 : 475–484.
30. Гриневич Ю. А., Барабой В. А. Новообразовательный процесс и стрессовая патология. – К. : Логос, 2010. – 155 с.
31. Meiler S. Long-term outcome after anesthesia and surgery: remarks on the biology of a newly emerging principle in perioperative care // *Anesthesiology Clin N Am.* – 2006. – 24 : 255–278.
32. Homburger J., Meiler S. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome // *Curr. Opin. Anesth.* – 2006. – 19 : 423–428.
33. Kusmartsev S., Gabrilovich D. Immature myeloid cells and cancer-associated immune suppression // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2006. – 51 : 293–8.
34. Page G. G. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management // *AACN Clin. Issues.* – 2005. – 16 : 302–9.
35. Al-Hasani R., Bruchas M. Molecular mechanisms of opioid Receptor dependent signaling and behavior // *Anesthesiology.* – 2011. – 115 : 1363–1381.
36. Martin J., Koodie L., Krishnan A. et al. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site // *Am. J. Pathol.* – 2010. – 176 : 786–799.
37. Yuan F., Xiaozhou H., Yilin Y. Current Research on Opioid Receptor Function // *Curr Drug Targets.* – 2012. – 13(2) : 230–246.
38. Welters I., Menzebach A., Goumon Y. et al. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and μ 3 opiate receptor-dependent mechanism // *J. Neuroimmunol.* – 2000. – 111 : 139–145.
39. Mojadadi S., Jamali A., Khansarinejad B. et al. Acute morphine administration reduces cell-mediated immunity and induces reactivation of latent herpes simplex virus type 1 in BALB/c mice // *Cell Mol Immunol.* – 2009. – 6 : 111–116.
40. Börner C., Warnick B., Smida M. et al. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling // *J. Immun.* – 2011. – 183 : 882–889.
41. Börner C., Kraus J., Bedini A. et al. T-cell receptor/CD28-mediated activation of human T lymphocytes induces expression of functional μ -opioid receptors // *Mol Pharmacol.* – 2008. – 74 : 496–504.
42. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression // *Curr. Opin. Support Palliat.* – 2008. – Care, 2 : 14–18.

Дексмететомидин как компонент анестезии в онкохирургии

Лесной И. И., Закальская К. А.

Национальный институт рака, Киев, Украина

Резюме. Исследована эффективность и безопасность применения дексмететомидина для анестезиологического обеспечения колоректальных операций в онкохирургии. Показано, что использование дексмететомидина способствует значительному снижению дозы фентанила, при этом опиоидсберегающий эффект более выражен при внутривенном введении дексмететомидина, чем при эпидуральном. Дексмететомидин не вызывает выраженной депрессии показателей гемодинамики и способствует стабильному уровню седации, что делает перспективным его применение в качестве компонента мультимодальной анестезии.

Ключевые слова: дексмететомидин, севофлуран, эпидуральная анестезия, онкоколопроктология.

Dexmedetomidine as a component of anesthesia in surgical oncology

Lisniy I. I., Zakalska Kh. A.

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. The efficacy and safety of the use of dexmedetomidine for anesthetic maintenance of colorectal manifestations in surgical oncology was investigated. It is shown that the use of dexmedetomidine contributes to a significant reduction of fentanyl dose. And the opioid-preserving effect is more significant by intravenous dexmedetomidine in comparison with epidural use. Dexmedetomidine does not cause significant depression of hemodynamic parameters and contributes to a stable sedation level, which makes it a promising component of multimodal anesthesia.

Key words: dexmedetomidine, sevoflurane, epidural anesthesia, oncological proctology